

Oxydationsversuche am Gelsemin und Dihydrogelsemin

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der

Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt am Main

vorgelegt von

Georg Krusche

1962

Frankfurt (Main)

1962

Gedruckt mit Genehmigung
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main



1. Gutachter: Professor Dr. Dr. H.-J. Teuber

2. Gutachter: Professor Dr. Th. Wieland

Tag der mündlichen Prüfung: 20. November 1962

Tag der Promotion: 4. Dezember 1962

Herrn Professor Dr. Dr. H.-J. Teuber
bin ich sehr dankbar für die Überlassung
des Themas der Arbeit und für seine un-
ermüdliche tatkräftige Unterstützung bei
ihrer Durchführung.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind
wir für die Überlassung eines Stipendiums
zu großem Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung	6
 <u>I. Theoretischer Teil:</u>	
1. Struktur des Gelsemins	9
2. Kaliumpermanganatoxydation des Dihydrogelsemins	9
3. Desmethyl-dehydrobase des Dihydrogelsemins (Schiffsche Base)	10
4. N-Formyl-desmethyl-dihydrogelsemin	25
5. N-Desmethyllactam	27
6. N-Methyllactam	29
7. Zusammenstellung der Drehwerte	33
8. Bromierungsversuche	34
a) N-Methyllactam	34
b) N-Formylderivat	37
c) N-Desmethyllactam	39
d) Zusammenstellung der Ausbeuten	39
9. Reaktionsverlauf der Permanganatoxydation	40
10. Tetrahydro-desoxy-gelsemin	42
11. Desmethyl-dihydrogelsemin (Sec. Base)	43
12. Entmethylierung von Dihydrogelsemin mit	49
a) Wasserstoffsuperoxyd	52
b) Bromcyan	52
13. Umsetzung von Dihydrogelsemin mit Azodicarbonester	56
14. Allgemeine Reaktionen von Gelsemin und Dihydro- gelsemin	58
15. Kaliumpermanganatoxydation von Gelsemin	59
16. Bromierte Carbonsäuren	61

	Seite
II. Spektren	
1. IR-Spektren	64
2. UV-Spektren	99
3. Kernresonanzspektren	114
III. <u>Experimenteller Teil</u>	
1. Perchlorat des Gelsemis und des Dihydro- gelsemis	121
2. Reaktion des Gelsemis mit	
a) Quecksilberacetat	122
b) Silberacetat	122
3. Oxydation von Dihydrogelsemin mit Kalium- permanganat	122
4. Desmethyl-dehydro-dihydrogelsemin (Schiffsche Base)	123
5. Tetrahydrodesoxygelsemin	139
a) aus Dihydrogelsemin	139
b) aus dem Neutralstoffgemisch der Permanganatoxydation	139
6. Umsetzung des Neutralstoffgemisches mit Salzsäure	141
7. Desmethyl-dihydrogelsemin (Sec. Base)	141
8. Trennung des Neutralstoffgemisches	151
a) N-Formylderivat	152
b) N-Desmethyllactam	155
c) N-Methyllactam	157
9. Bromierung der Neutralstoffe	160
a) N-Methyllactam	160
b) N-Formylderivat	161
c) N-Desmethyllactam	163
10. Umsetzung von Dihydrogelsemin mit Wasserstoffsuperoxyd	164
11. Entmethylierung von Dihydrogelsemin mit Bromcyan	166
12. Reaktion von Dihydrogelsemin mit Azodicarbonester	171
13. Permanganatoxydation von Gelsemin	173
14. "Bromcarbonsäuren"	174
IV. Anhang	180
Literaturverzeichnis	184

Zusammenfassung

Dihydrogelsemin, $C_{20}H_{24}O_2N_2$, das an der Vinylgruppe hydrierte Derivat des Oxindolalkaloids Gelsemin, wird durch Kaliumpermanganat in Aceton nur im Bereich des basischen Stickstoffs N_b oxydiert.

Die Methylgruppe an N_b wird über die Zwischenstufe der Formylgruppe entfernt, die Methylengruppe in Nachbarstellung zu N_b (C_{12}) wird unter Einführung eines Sauerstoffatoms zu einer Pseudobase oxydiert, die entweder Wasser abspalten und in eine Dehydrobase (cyclische Schiffsche Base) übergehen oder aber zu einem Lactam dehydriert werden kann. Das Lactam und die Schiffsche Base konnten in gut kristallisierter Form gefaßt werden. Außerdem wurde aus dem Oxydationsansatz ein amorphes Neutralstoffgemisch isoliert, das überwiegend aus dem N-Formylderivat des Dihydrogelsemins besteht und das nach Verseifung der Formylgruppe mit konzentrierter Salzsäure zur Dihydrogelsemin-nor-Base noch ein weiteres, gut kristallines Lactam, $C_{20}H_{22}O_3N_2$, zu isolieren erlaubt. Letzteres ist lediglich an der Methylengruppe (C_{12}) oxydiert, die N-Methylgruppe ist erhalten geblieben ("N-Methyllactam").

Die Schiffsche Base, $C_{19}H_{20}O_2N_2$, wurde durch die Bildung eines Perchlorates und eines Hydrojodids, durch Reaktion mit o-Aminobenzaldehyd, mit HCN und mit Methanol charakterisiert. Mit Wasserstoffsuperoxyd entsteht ein Hydroxylaminderivat. Die Schiffsche Base ist sehr stabil gegen 2n Natronlauge und konzentrierte Salzsäure. Mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure wird lediglich eine Spaltung des Pseudobasenmethylläthers erreicht, der in mehreren Fällen durch unvorsichtiges Behandeln mit Methanol aus der Schiffschen Base entstanden war und mit dieser Base einen Mischkristall bildet. Außerdem wurde durch die Jodwasserstoffbehandlung in geringer Ausbeute eine sekundäre Base erhalten, die vermutlich identisch mit nor-Dihydrogelsemin ist, jedoch der geringen Menge wegen nicht rein erhalten werden konnte. Durch Hydrieren der Schiffschen Base mit naszierendem Wasserstoff entsteht ein sekundäres Amin, das durch IR-Spektren Vergleich einwandfrei als nor-Dihydrogelsemin identifiziert werden konnte. Mit katalytischem Wasserstoff wird außer

der C=N Doppelbindung der Benzolkern hydriert. Diese perhydrierte sekundäre Base ist identisch mit dem Perhydrierungsprodukt des nor-Dihydrogelsemins.

Während die beiden bei der Oxydation von Dihydrogelsemin mit Kaliumpermanganat erhaltenen Lactame säurestabil sind, wird das N-Formyl-desmethyl-dihydrogelsemin, $C_{20}H_{22}O_3N_2$, durch Salzsäure in die nor-Base des Dihydrogelsemins überführt. Das N-Methylactam, $C_{20}H_{22}O_3N_2$, kann nach der Verseifung des N-Formyl-desmethyl-dihydrogelsemins von der nor-Base durch Ausschütteln mit Chloroform abgetrennt werden. Als Bromderivat kann man es auch bereits aus dem amorphen "N-Formylderivat", (nämlich dem vom N-Desmethylactam durch Chromatographieren befreite Neutralstoffgemisch) durch Bromieren mit Bromwasser erhalten.

Das N-Desmethylactam, $C_{19}H_{22}O_3N_2$, kann sowohl vor als auch nach der Salzsäurebehandlung durch Chromatographie über Aluminiumoxyd aus dem Neutralstoffgemisch abgetrennt werden. Von allen drei Neutralstoffen wurden gut kristalline Bromderivate erhalten. Bei der Bromierung des N-Methylactams entsteht jedoch neben dem Bromderivat des Lactams in geringer Ausbeute ein weiteres Produkt bisher ungeklärter Struktur. Auch aus dem amorphen "N-Formylderivat", das außer dem N-Formyl-desmethyl-dihydrogelsemin also noch das N-Methylactam enthält, entsteht bei der Bromierung dieses Nebenprodukt.

Dihydrogelsemin kann außer durch Oxydation mit Kaliumpermanganat auch mit Bromcyan und mit Wasserstoffsuperoxyd entmethyliert werden. Die sekundäre Base kann bei der Reaktion mit Bromcyan im Gegensatz zu den Angaben in der Literatur nur in geringer Ausbeute erhalten werden, außerdem entstehen Nebenprodukte unbekannter Struktur.

Mit Wasserstoffsuperoxyd bildet Dihydrogelsemin ein Aminoxyd, das sich mit katalytischen Mengen Bichromat in nor-Dihydrogelsemin und in N-Methylactam umlagert.

Die nor-Base des Dihydrogelsemins, $C_{19}H_{22}O_2N_2$, hergestellt durch Verseifen des N-Formylderivates mit Salzsäure, bildet ein Perchlorat und ein Nitrosamin. Sie läßt sich in Aceton mit Methyljodid in das gleiche Methojodid überführen, das aus Dihydro-

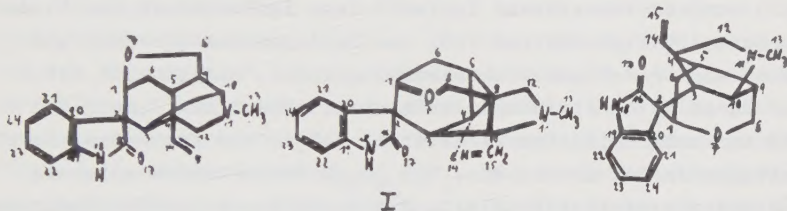
gelsemin mit Methyljodid entsteht. In Methanol bildet die sekundäre Base jedoch mit Methyljodid einen Neutralstoff unbekannter Struktur. Mit Diazomethan in Äther-Methanol wird ebenfalls ein, vielleicht identischer, Neutralstoff erhalten.

Die sekundäre Base läßt sich acetylieren, jedoch treten dabei offenbar Nebenreaktionen ein. Auch beim Versuch das sekundäre Amin zu formylieren konnte kein definiertes Produkt erhalten werden, lediglich beim Kochen mit Formamid entstand ein amorphes Derivat, das gleiche Eigenschaften zeigte wie ein in einem Fall durch Sublimation des N-Formylderivates gewonnenes amorphes Produkt mit der Summenformel $C_{20}H_{22}O_4N_2$.

Gelsemin wird durch Kaliumpermanganat vor allem an der Vinylgruppe angegriffen, es entsteht eine Carboxylgruppe. Vermutlich wird aber auch der Bereich von N_b in ähnlicher Weise oxydiert, wie dies beim Dihydrogelsemin der Fall ist. Jedenfalls ist das Oxydationsgemisch sehr uneinheitlich, die verschiedenen Produkte konnten nicht getrennt werden. Durch Bromierung des Gemisches wird ein einigermaßen einheitliches Gemisch erhalten. Dieses kann in eine im aromatischen Teil des Moleküls bromierte Säure und in einen Neutralstoff getrennt werden. Die Säure wandelt sich beim Kochen mit Salzsäure in einen Neutralstoff um. Vermutlich enthält die bromierte Carbonsäure eine N-Formylgruppe, die bei dieser Reaktion verseift wird. Die Struktur der Gelseminoxydationsprodukte konnte nicht geklärt werden, da eine Auftrennung der einzelnen Bestandteile des Gemisches nicht gelang.

I. Theoretischer Teil

Das aus dem Rhizom des amerikanischen Gelben Jasmins, *Gelsemium sempervirens*, Aiton, gewonnene Alkaloid Gelsemin gehört der Oxindolgruppe an. Es besitzt die Summenformel $C_{20}H_{22}O_2N_2$. Seine Struktur wurde durch Röntgenstrukturanalyse¹⁾ und Kernmagnetische Messungen²⁾ aufgeklärt (I).



Die Vinyl-doppelbindung kann durch Reduktion mit katalytischem Wasserstoff in Gegenwart von Platindioxyd leicht hydriert werden³⁾. Dihydrogelsemin ist eine aus Aceton in gut ausgebildeten Prismen kristallisierende optisch aktive Base vom pK 7,79 (in Methyl-Cellosolve).

Wenn man Dihydrogelsemin in Aceton mit Kaliumpermanganat bei Zimmertemperatur 8-10 Tage stehen läßt, entstehen eine Reihe von Oxydationsprodukten. Auch das Aceton selbst wird vom Oxydationsmittel angegriffen, wie in einem Blindversuch gezeigt wurde. Von 15 eingesetzten Äquivalenten Kaliumpermanganat konnten im Blindversuch 4 Äquivalente nach 8 Tagen mit Oxalsäure zurücktitriert werden, 11 Äquivalente wurden also vom Aceton verbraucht (Rosenberger)⁴⁾.

Die gebildeten Oxydationsprodukte befinden sich zum großen Teil in der Acetonlösung. Im Mangandioxydschlamm sind nur eine geringe Menge einer Carbonsäure (s. IR Nr. 51) und eines uneinheitlichen gelben Harzes enthalten. Die Acetonlösung wird vom Mangandioxyd abgesaugt und zur Trockne eingedampft. Der gelbliche Rückstand besteht aus einem Neutralstoffgemisch und einer Base. Die Abtrennung der Neutralstoffe erfolgt durch Ausschütteln ihrer Chloroformlösung mit 2n Schwefelsäure, die Base wird aus der schwefelsauren Lösung durch Alkalis machen und Ausschütteln mit Chloroform isoliert.

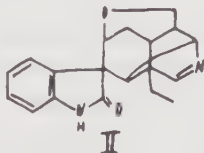
Desmethyldehydrobase des Dihydrogelsemins

Die Base besitzt die Bruttoformel $C_{19}H_{20}O_2N_2$. Sie kristallisiert aus Essigester in gut ausgebildeten Prismen.

Die Ermittlung dieser Summenformel bereitete uns große Schwierigkeiten. Bis wir erkannten, daß die Base sich, zumindest teilweise, wie eine Pseudobase verhält, trugen wir keine Bedenken, Methanol als Lösungsmittel zu verwenden. Nach allen bis dahin von uns verwendeten Prüfmethoden, insbesondere der Elektrophorese bei pH 6,5 und 1,9, der Papierchromatographie und später auch der Dünnschichtchromatographie, schien sich die Base durch Methanol in keiner Weise zu verändern. Jedoch tritt offenbar eine teilweise Verätherung der in der Pseudobasenform vorliegenden Verbindung ein. Die IR-Spektren werden anscheinend dadurch nicht beeinflußt. Die R_F -Werte beider Verbindungen (Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel, siehe Anhang 6) mit verschiedenen Lösungsmitteln sind offenbar identisch. Eine N-Methyl-Bestimmung der mit Methanol behandelten Base ergab 2,1 %; berechnet für ein N-Methyl sind 4,9 %. Nachdem wir die Reaktionsbereitschaft gegenüber Methanol erkannt hatten, bestimmten wir O-Methyl und fanden 1,2 %. Der Stoff enthält also keine N-Methylgruppe, sondern nur zu etwa 1/5. eine Methoxylgruppe. Eine vollständige Verätherung, wir versuchten sie durch Stehenlassen in Methanol mit Pottasche während 24 Stunden, gelang uns ebensowenig wie durch bloßes Umkristallisieren aus Methanol.

Allerdings darf man den N-Methylbestimmungen kein übermäßiges Gewicht zumessen. Bei anderen Oxydationsprodukten (z. B. N-Methyllactam, s. u.) treten ebenfalls große Diskrepanzen zwischen den berechneten und den gefundenen Werten auf. Wie Bertho und Mitarbeiter feststellten, ist dies bei Indolalkaloiden nicht ungewöhnlich⁵⁾. M. Koll gibt eine Zusammenstellung von Alkaloiden der Geissosperminreihe, bei denen bis zu 4 % N-Methyl gefunden wurden, obwohl die Verbindungen weder N-Methyl noch O-Methyl enthielten. Vermutlich wird in manchen Fällen C-Methyl mit erfaßt (M. Koll⁶⁾). Umgekehrt sind auch Fälle bekannt, in denen N-Methylgruppen bereits unter den Bedingungen der O-Methylbestimmung erfaßt wurden⁷⁾. Es ist jedoch nichts darüber bekannt, daß in N-Methyl- und O-Methylfreien Verbindungen bei einer O-Methylbestimmung C-Methyl mit erfaßt wird, so daß man wohl doch die positive O-Methylbestimmung, trotz

des geringen Wertes, mit als Beweis für eine Pseudobasen- oder äquivalente Struktur verwenden darf. In der secundären Base (N-Desmethyldihydrogelsemin) und im N-Desmethyllactam (s. u.), die beide kein O- oder N-Methyl enthalten, war die N-Methylbestimmung tatsächlich völlig negativ. Die Analysen der Chargen der Pseudobase, die entweder nicht mit Methanol in Berührung gekommen waren, oder mit Jodwasserstoffsäure gekocht waren, ergeben in guter Übereinstimmung damit eine Formel, die weder N-Methyl noch O-Methyl zuläßt. Sowohl durch katalytische Hydrierung als auch mit Natriumborhydrid entsteht aus der "Pseudobase" ein secundäres Amin. Das ist ebenfalls nur zu erklären, wenn die Verbindung kein N-Methyl enthält. Die Summenformel der methoxylfreien Base (Desmethyldehydrobase des Dihydrogelsemins) lautet $C_{19}H_{20}O_2N_2$. Die durch Entmethylierung und Dehydrierung des Dihydrogelsemins gebildete Base besitzt folgende Konstitution: (II)



Die teilweise Verätherung einer vermeintlichen Pseudobasenform und die damit verbundene Beeinflussung der Analysenwerte führte uns ursprünglich zu der Annahme eines Doppelmoleküls. Das Ergebnis einer Molgewichtsbestimmung in Campher mit dem Wert 624 schien diese Annahme zu rechtfertigen. Eine weitere Molgewichtsbestimmung in Methanol und in Chloroform nach der Methode der Thermoosmose mit dem Osmometer der Firma Mechrolab ergab jedoch Werte von 263 in Methanol und 323 und 314 in Chloroform. Bei dieser Methode wird die Temperaturdifferenz gemessen, die entsteht, wenn eine Lösung und ein reines Lösungsmittel bei gleicher Wärmezufuhr verdampft werden. Je höher der Dampfdruck des Lösungsmittels ist, desto größer sind die gemessenen Effekte. In Chloroform sind daher die Werte wesentlich genauer als in Methanol (s. Anhang 3). Die Ergebnisse dieser Molgewichtsbestimmung sprechen gegen eine Dimerisierung. Immerhin versuchten wir ein eventuelles Doppelmolekül zu spalten und kochten mehrere Stunden mit konzentrierter Salzsäure und mit 2n Natron-

lauge. In beiden Fällen wurde ein Produkt erhalten, das außer der gleichen Kristallform auch das gleiche IR- und UV-Spektrum besitzt und im Dünnschichtchromatogramm von der Ausgangsbasis nicht zu unterscheiden ist. Sogar gegen konzentrierte Jodwasserstoffsäure ist die Schiffsche Base weitgehend stabil (s. u.)

Vor der Einführung der Dünnschichtchromatographie in unserem Labor besaßen wir außer der Elektrophorese nur wenige, brauchbare Nachweis- und Trennmethode. Die Papierchromatographie kann nur auf phosphatgepuffertem Papier mit mäßigem Erfolg angewandt werden und führt in den meisten Fällen zu keiner einwandfreien Trennung. Viele Gemische erscheinen einheitlich. Die außerordentlich empfindliche Dünnschichtchromatographie, die wir verwandten für einen Nachweis 20-25 γ Substanz, zeigte nun, daß unsere Base in einigen Fällen mit Dihydrogelsemin einen Mischkristall gebildet hatte. Daß die Beimengung Dihydrogelsemin war, ging aus den gleichen R_F -Werten des Nebenbestandteiles und Dihydrogelsemin hervor. Wir lösten daher die Base in Aceton und oxydierten nochmals mit Kaliumpermanganat. In der Tat war danach das Produkt einheitlich und der Nebenbestandteil verschwunden.

Bei einigen nicht mit Methanol in Berührung gekommenen und im Dünnschichtchromatogramm einheitlichen Analysesubstanzen, die mehrere Wochen an der Luft aufbewahrt wurden, erhielten wir C,H Werte, die erheblich tiefer als die berechneten lagen. Wir vermuten, daß sich aus der Base mit dem CO_2 der Luft teilweise ein Carbonat gebildet hat. Aus Substanzmangel konnten wir diese Hypothese noch nicht nachprüfen, jedoch sehen wir eine Stütze dafür in der Beobachtung, daß Gelsemin und Dihydrogelsemin sich nach längerem Aufbewahren an der Luft nur sehr schlecht in heißem Aceton lösen. Nach dem Behandeln der beiden Alkaloide mit verdünnter Natronlauge und Ausschütteln mit Chloroform lösen sie sich wieder glatt in wenig heißem Aceton (s. u.). Auch in diesen beiden Fällen vermuten wir, daß mit dem CO_2 der Luft teilweise Carbonate gebildet wurden.

Die Desmethyldehydrobase bildet mit Perchlorsäure ein gut kristallisierendes Perchlorat. Die Analysenergebnisse stimmen jedoch nicht auf die Summenformel $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HClO}_4$; man muß

ein Mol Kristallwasser addieren. Wir versuchten erfolglos dieses letzte Kristallwasser durch Trocknen bei 120° Hochvakuum zu entfernen. Tatsächlich gibt es bei Indolalkaloiden mehrere Beispiele^{8) 9)} in denen es nicht gelang, aus Salzen Kristallwasser vollständig zu entfernen; es wird wahrscheinlich erst beim Zersetzungspunkt vollständig abgegeben. Auch beim Perchlorat und beim Hydrojodid der Desmethyldehydrobase muß man annehmen, daß Kristallwasser nicht vollständig entfernt wurde. Ein ähnlicher Fall liegt bei dem aus Essigester umkristallisierten Oktahydroderivat der Desmethyldehydrobase (und bei dem damit identischen Hexahydroderivat des Desmethyl-dihydrogelsemins) vor, bei dem nach Trocknen bei 110° noch Essigester nachweisbar war (s. u.).

Mehrere Perchlorate der Desmethyldehydrobase wurden von Chargen hergestellt, die sich bei späteren Überprüfung mit der Dünnschichtchromatographie als nicht einheitlich herausstellten. Die in jedem Fall sehr gut kristallinen Perchlorate enthielten Dihydrogelsemin. In einem Fall erhielten wir von einem als Rohprodukt analysierten Perchlorat eine Analyse, die genau auf die Summenformel $C_{19}H_{20}O_2N_2 \cdot HClO_4$ ohne Kristallwasser stimmt, nach dem Umkristallisieren jedoch wieder die gleichen tieferen Werte wie alle anderen Perchlorate ergibt. Vermutlich war die Erhöhung des C-Wertes von 53,8 auf 55,8 % ebenfalls auf beigemengtes Dihydrogelsemin zurückzuführen (Dihydrogelsemin-Perchlorat kristallisiert ohne Kristallwasser).

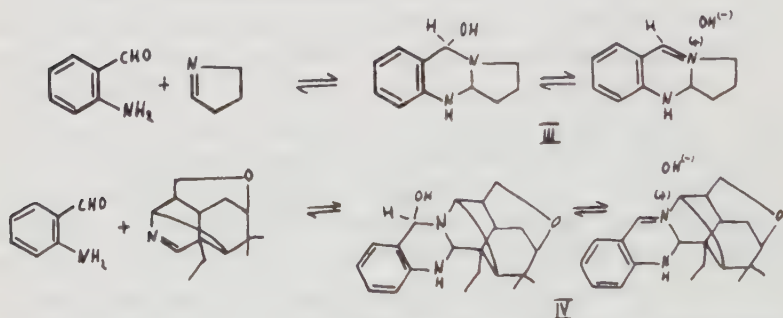
Die Salze der Desmethyldehydrobase laufen im Dünnschichtchromatogramm wie die freie Base, da diese durch das alkalische Laufmittel (Diäthylamin-Chloroform, s. Anhang 6) natürlich sofort freigesetzt wird.

Auch in präparativem Maßstab kann man aus den Salzen die freie Base unverändert wieder gewinnen, wenn man mit 2n Natronlauge alkalisch macht und mit Chloroform ausschüttelt.

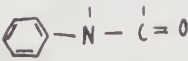
Mit Natriumjodid in 1n schwefelsaurer Lösung erhält man mit der Desmethyldehydrobase ein gelbes Hydrojodid. Das in hervorragend ausgebildeten Nadeln und Prismen kristallisierende Salz ergibt Analysenwerte, die nur dann mit den berechneten Werten übereinstimmen, wenn man $1/2$ Mol Kristallwasser addiert. Das

als Rohprodukt analysierte Jodid wurde bei 110° getrocknet. Das Salz hydrolysiert sehr leicht wieder. Beim Umkristallisieren wurde ein Produkt erhalten, das nur 11,9 % Jod enthält, gegenüber 28,4 % beim Rohprodukt. (Berechnet 28,6 %). Wenn man mit schwefliger Säure verreibt, verschwindet die gelbe Farbe sofort, und es fallen sandfarbene Blättchen und Prismen aus. Die Analyse ergibt einen nur um 2 % von der Desmethyldehydrobase verschiedenen C-Wert. Die Differenz von 2 % dürfte einem Rest von Jodid zuzuschreiben sein, die Beilsteinprobe ist jedenfalls positiv.

Der Pseudobasencharakter oder eine äquivalente Struktur wird durch eine Reihe weiterer Reaktionen bewiesen: Mit o-Aminobenzaldehyd reagiert die Base in Gegenwart geringer Mengen Zitronensäure und bildet eine intensiv gelbe Verbindung. Diese Reaktion ist nach Schöpf¹⁰⁾ charakteristisch für die Teilstruktur $>C=N$



Zwar gelang es nicht, die Verbindung kristallin zu erhalten, doch stimmen die Analysen weitgehend mit der Formel $C_{26}H_{27}O_3N_3$ überein. Das Molgewicht der in Campher unlöslichen Verbindung wurde in Chloroform mit 360 bestimmt. Von Kondensationsprodukten des o-Aminobenzaldehyds mit sich selbst konnte nur durch Elektrophorese getrennt werden. Das Gemisch wurde auf mehrere Bogen von mit Methanol ausgekochtem Papier aufgetragen und, nach 2 1/2 Stunden bei 1000 Volt, die gelben Zonen eluiert. Versuche, mit Hilfe der Säulenchromatographie zu trennen, blieben erfolglos. Eine bereits analysierte Charge wurde mehrere

Take in Chloroform gelöst an der Luft stehen gelassen; danach ergab die Analyse einen 5 % tieferen C-Wert als vorher. Offenbar verändert sich also das gelbe Kondensationsprodukt in Lösung. Die Dünnschichtchromatographie versagt hier als Nachweismittel, da wir bisher noch kein Laufmittel finden konnten, mit dem die Substanz nicht verändert wird. Insbesondere die bewährte Mischung Chloroform-Diäthylamin spaltet in mehrere Flecke, die alle nicht mehr gelb sind. Wir versuchten diese Spaltung präparativ auszuwerten und kochten mit 2n Natronlauge 2 Stunden unter Rückfluß. Unter diesen Bedingungen wird Dihydrogelsemin nicht verändert. Im Pherogramm splittet der immer noch gelbe Stoff in mehrere Zonen auf; etwa 50 % der Substanz sind in einer gelben Zone enthalten, die ungespaltenes Ausgangsmaterial zu sein scheint. Die anderen Zonen wandern (bis auf eine) zur Kathode, eine nahezu farblose bleibt fast an der Auftragsstelle liegen; sie fluoresziert im UV-Licht stark. Sie wird ausgeschnitten und mit Methanol eluiert. Nach dem Dünnschichtchromatogramm besteht das Eluat aus 2 Komponenten. Eine Trennung oder weitere Reinigung blieb erfolglos. Die Oxindolgruppierung ist noch erhalten, da die dafür spezifische Ottoreaktion mit Bichromat  und Schwefelsäure noch positiv ist, außerdem reagiert das Gemisch mit Zitronensäure und Acetanhydrid bei leichtem Erwärmen unter Rotfärbung, einem Test auf tertiäre Amine (Feigl¹¹⁾). In Anbetracht des neutralen, oder sehr schwach basischen Charakters (der Stoff wandert im Pherogramm bei pH 6,5 fast nicht) kann man vielleicht auf das Vorliegen einer Aminosäure schließen, da Amide nicht mit Zitronensäure und Acetanhydrid reagieren.

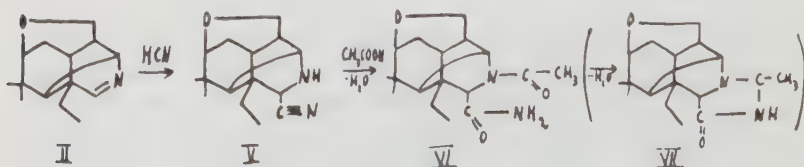
Aus den basischen, d. h. zur Kathode wandernden Zonen des Elektropherogramms konnte kein einigermaßen definiertes Produkt erhalten werden.

Das Vorliegen einer Pseudobasen- oder einer äquivalenten Struktur in der ursprünglichen Base (II) wird weiterhin durch die glatte Reaktion mit Kaliumcyanid bewiesen¹²⁾. Man löst dazu die Base in Eisessig, läßt sie mit Kaliumcyanid 1 Tag stehen und kocht dann noch 2 Stunden im Wasserbad. Es entsteht ein im Pherogramm nicht wandernder Stoff, der mit Chloroform aus 2n schwe-

felsaurer Lösung ausgeschüttelt wird und in Form weißer, wasserartiger Nadeln aus Methanol kristallisiert. Die Ausbeute beträgt 23-41 %. Aus der schwefelsauren Lösung kann die Ausgangsbasis wieder gewonnen werden. Da HCN nur mit C=N unter Anlagerung oder mit -N-COH unter Wasseraustritt reagiert, kann man vermuten, daß ein Teil des Ausgangsmaterials als Pseudobasenmethylläther vorlag und sich der Reaktion entzogen hat.

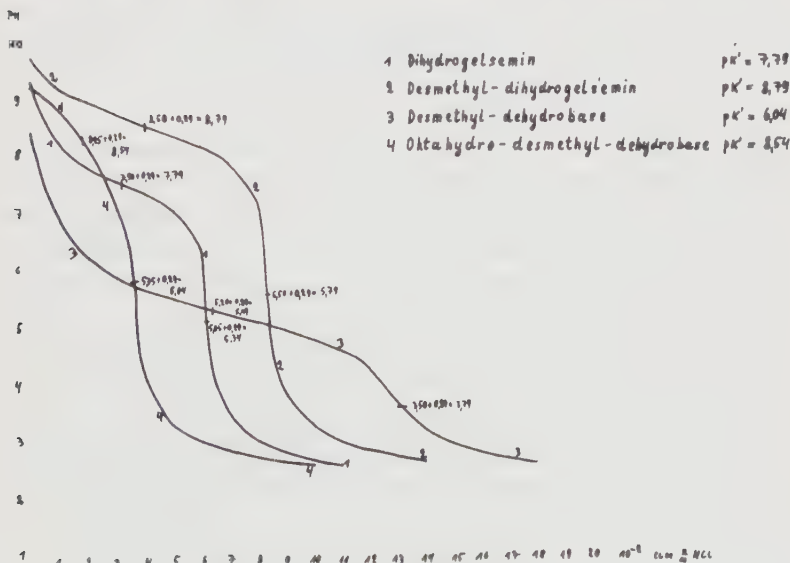
Die entstehenden Kristalle sind im Dünnschichtchromatogramm nicht ganz einheitlich, doch ist die Menge des Nebenbestandteiles wohl nur gering. Im IR-Spektrum ist keine Nitrilbande im Bereich von 2200 K zu finden. Die Analyse ergibt eindeutig das Vorhandensein von 3 Stickstoffatomen, außerdem muß eine Acetylgruppe eingeführt worden sein, da der Stoff neutral ist. Die Analyse zeigt jedoch keine Übereinstimmung mit der dann resultierenden Formel $C_{22}H_{23}O_3N_3$. Deswegen wurde über Aluminiumoxyd mit Chloroform-Benzol chromatographiert. Der Hauptbestandteil, R_F 0,82, kristallisiert aus Methanol wieder in Form winziger Nadelchen, doch ist die Löslichkeit so gut, daß kaum Mutterlauge abgegossen werden kann. Die Analyse ist nach der Trennung an Aluminiumoxyd nicht wesentlich verschieden von der Analyse des ursprünglichen Gemisches. Der Stickstoffwert ist von 10,21 auf 9,70 % gefallen.

Anscheinend wird durch die Reaktion mit Kaliumcyanid zuerst ein Mol HCN eingeführt. Anschließend wird durch das Kochen mit Eisessig das Nitril zum Amid verseift und N_b acetyliert. Vielleicht ist dann noch eine teilweise Abspaltung des Amidstickstoffes unter Lactambildung mit dem Acetylrest eingetreten. Das Molekulargewicht ist 305, also kann man eine Dimerisierung ausschließen. Die Summenformel stimmt nur dann mit den gefundenen Werten überein, wenn man mit 2 1/2 Stickstoffatomen rechnet:



Die katalytische Hydrierung der C_{19} Dehydrobase ist ein weiterer wesentlicher Beweis für das Vorliegen einer $C=N$ Doppelbindung. Die partielle Hydrierung mit katalytischem Wasserstoff gelang nicht, es entstanden in schwach saurer Lösung uneinheitliche, nicht kristallisierende Verbindungen, in denen der Benzolkern bereits angegriffen ist. In stark Mineralsaurer Lösung, in $1/3$ konzentrierter Salzsäure in Gegenwart von Platindioxyd, wird der Benzolkern vollständig hydriert. Es wurden 4 Äquivalente H_2 aufgenommen. Es entsteht ein aus Essigester sofort kristallisierendes, im Dünnschichtchromatogramm einheitliches Derivat. Der aromatische Charakter ist verschwunden, daher ist auch die Ottoreaktion negativ; im IR-Spektrum fehlt ebenfalls im Bereich von 750 K die charakteristische Bande. Es ist ein sekundäres Amin entstanden (Feigl-Test mit Nitroprussid und Acetaldehyd), das mit o-Aminobenzaldehyd keine Gelbfärbung mehr gibt.

Aufschlußreich ist die pK-Messung. In dieser Arbeit wurden alle pK-Messungen in Methyl-Cellosolve-Wasser 8:1 durchgeführt.



Die gefundenen Werte liegen etwas zu tief, wie an einer Blindprobe mit Strychnin gezeigt wurde. Mit dem von Karrer¹³⁾ angegebenen additiven-empirischen Korrekturwert 0,29 erhielten wir

jedoch genau den für Strychnin beschriebenen Wert von $7,34^{14)}$. Natürlich besitzt dieser Wert nur relative Bedeutung, da die Messung ja in einem nichtwässrigen Lösungsmittel durchgeführt wurde.

Dihydrogelsemin hat einen pK von 7,79, die Desmethyldehydrobase (II) einen solchen von 6,04. Nach der Hydrierung erhöht sich letzterer auf 8,54. Wie R. Adams zeigte³⁷⁾ sind Pyrroline, die sich von secundären Aminen ableiten um 2-3 pK Einheiten schwächer basisch als die entsprechenden Pyrrolidine (in Wasser), während bei fünfgliedrigen Ringen mit tertiärem Stickstoff eine Doppelbindung die Basizität erheblich gegenüber der gesättigten Verbindung steigert. Die Erhöhung des pK-Wertes unserer Desmethyldehydrobase von 6,04 auf 8,54 durch Hydrierung der C=N Doppelbindung (neben den Benzoldoppelbindungen) beweist also, daß die Dehydrobase ein ungesättigtes Derivat einer secundären Base ist, der Stickstoff also keine Methylgruppe trägt.

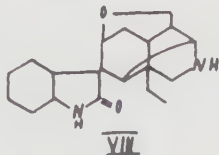
Das noch zu beschreibende Desmethyldihydrogelsemin (secundäre Base, s. u.) besitzt einen mit dem pK-Wert des durch Perhydrierung der Desmethyldehydrobase (II) gewinnenden secundären Amins vergleichbaren Wert von 8,79.

Die Summenformel der perhydrierten Base lautet entsprechend $C_{19}H_{28}O_2N_2$. Die gefundenen Analysenwerte weichen jedoch recht stark von den berechneten Werten ab. Eine Dimerisierung des Moleküls unter Einbau eines Sauerstoffatoms kann ausgeschlossen werden, da 2 Molgewichtbestimmungen in Campher und nach dem thermoosmotischen Verfahren die Werte 304 und 322 ergaben. Die aus Essigester umkristallisierten Analysensubstanzen wurden bei 110° getrocknet.

Eine Äthoxylbestimmung ergab danach jedoch noch 1,54 % OC_2H_5 , so daß man annehmen darf, daß die Erniedrigung der C Werte um 1-1,5 % durch Kristallessigester hervorgerufen wurde. Eine höhere Trockentemperatur verbietet sich wegen der Empfindlichkeit der Substanz.

Durch Hydrierung der Desmethyldehydrobase zum Oktahydroderivat (VIII) ist die gleiche Base entstanden, die man aus dem Desmethyldihydrogelsemin (sec. Base s. u.) durch katalytische

Hydrierung in saurer Lösung erhält (+ 3 H₂, s. u.). Die IR-Spektren beider Hydrierungsprodukte sind identisch. Die Analysen des Hydrierungsproduktes aus der sekundären Base zeigen nun die gleichen Abweichungen von den berechneten Werten.

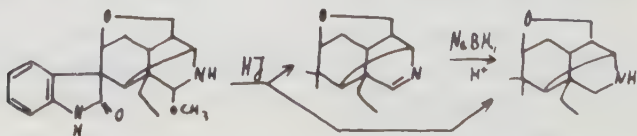


Eine partielle Hydrierung der Desmethyldeshydrobase (II) gelang uns mit naszierendem Wasserstoff in saurerer Lösung. Während die Base mit Natriumborhydrid in Methanol und in Wasser nicht reagiert, wird sie in schwefelsaurer Lösung mit Natriumborhydrid, also letztlich wohl mit naszierendem Wasserstoff¹⁵⁾ sofort zu einem sekundären Amin reduziert (Feigl-Test). Allerdings wird nur ein Teil umgesetzt, ein großer Prozentsatz bleibt unverändert. Dies ist auch dann der Fall, wenn die Desmethyldeshydrobase sowohl vor als auch nach der Reduktion, mit konzentrierter Salzsäure gekocht worden war. Erst wenn man die Desmethyldeshydrobase mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure gekocht hat, läßt sie sich glatt und praktisch vollständig zu einem sekundären Amin reduzieren. Da auch eine Probe, die nach der Permanganatoxydation nicht mit Methanol in Berührung gekommen war, mit Natriumborhydrid in saurer Lösung ebenfalls praktisch vollständig reduziert wird, muß man annehmen, daß die unvollständige Reduktion der anderen Produkte darauf zurückzuführen ist, daß nicht nur Schiffssche Base (II) vor der Hydrierung vorlag, sondern teilweise der zugehörige Pseudobasenmethyläther (obwohl dieser schon bei der Salzsäurebehandlung gespalten werden müßte). Die entstandene sekundäre Base besitzt das gleiche IR-Spektrum wie Desmethyldihydrogelsemin und im Dünnschichtchromatogramm den gleichen R_F-Wert von 0,47.

Wie bereits erwähnt, erhält man beim Kochen der Desmethyldeshydrobase mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure ebenfalls ein sekundäres Amin. Der größte Teil der eingesetzten Substanz bleibt jedoch unverändert in Form der Schiffsschen Base; die C=N Doppelbindung wird nicht reduziert, nur der Pseudobasenmethyläther

wird gespalten. Die Ausbeute an der secundären Base ist gering, der geringen Menge wegen konnte sie nicht ganz sauber erhalten werden. Trotzdem ist das IR-Spektrum nur relativ wenig verschieden von dem der unten zu besprechenden reinen Base. Einige Banden sind etwas verschoben und in ihrer Intensität geändert, insbesondere bei 1010 und 900 K. Außerdem treten zwei neue Banden bei 1700 und 1680 K auf, doch darf man diese Änderungen wohl Verunreinigungen zuschreiben. Es ist kaum denkbar, daß bei der Reduktion mit Jodwasserstoffsäure ein secundäres Amin entsteht, das eine andere Struktur als Desmethyldihydrogelsemin besitzt, wenn man berücksichtigt, daß die perhydrierte Pseudobase und das perhydrierte Desmethyldihydrogelsemin identisch sind. Erstaunlich ist lediglich die geringe Ausbeute bei der Reduktion mit Jodwasserstoffsäure.

Es ist überhaupt bemerkenswert, wie stabil Gelsemin und seine Derivate gegen siedende, konzentrierte Jodwasserstoffsäure sind. Auch der Ätherring ist unverändert geblieben, da die nach der Jodwasserstoffsäurebehandlung als Hauptprodukt erhaltene Desmethyldehydrobase nach IR-UV, Dünnschichtchromatogramm und Elektrophorese vollkommen unverändert geblieben ist. Lediglich im Verhalten gegenüber Natriumborhydrid in saurer Lösung ist eine Änderung eingetreten, da jetzt in glatter Reaktion Desmethyldihydrogelsemin entsteht. Die Reaktion mit Jodwasserstoffsäure besteht also wahrscheinlich in einer Abspaltung der Methoxylgruppe der teilweise in der Pseudobasenmethylätherform vorliegenden Schiffchen Base. Gelsemin wird auch beim Kochen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure im Einschlußrohr nicht verändert¹⁶⁾.



Die Analyse der mit Jodwasserstoffsäure erhitzten, hervorragend kristallisierenden Desmethyldehydrobase ergibt eine sehr gute Übereinstimmung mit der Formel $C_{19}H_{20}O_2N_2$. Auch die Drehung in Chlороform ist weitgehend gleich derjenigen der nicht mit Jodwasserstoffsäure behandelten, teilweise als Pseudobasenmethyl-

äther vorliegenden Schiffischen Base (II).

Die Desmethyldehydrobase läßt sich mit Methyljodid in Gegenwart von Methanol nicht methylieren. Wir versuchten die Methylierung, indem wir mit Methyljodid in Gegenwart von Methanol 48 Stunden unter Rückfluß kochten. Dann verdampften wir das Lösungsmittel und schüttelten mit Chloroform und Natronlauge aus. Der Rückstand aus dem Chloroform kristallisierte mit Essigester in großen Quadern, die sich im IR-Spektrum als Ausgangsmaterial erwiesen. Die Ausbeute beträgt 67 %, nach eventuellen quartären Salzen suchten wir vergeblich. Bei einem weiteren Ansatz verdampften wir das Methyljodid und Methanol nach 48-stündigem Kochen, lösten in 2n Schwefelsäure und fällten mit Pikrinsäure. Die Pikrinsäure wurde über einen Dowex-Austauscher gegen Cl^- ausgetauscht. Nach dem Pherogramm war auch dieses Material nicht verändert worden. Die mangelnde Bereitschaft zur Methylierung von N_b zeigt auch das Desmethyl-dihydrogelsemin (sec. Base), jedenfalls in Gegenwart von Methanol. Eventuell hat auch im vorliegenden Fall die Anwesenheit von Methanol eine Methylierung verhindert, wie das beim Desmethyl-dihydrogelsemin der Fall war. Ob die Methylierung in Aceton gelungen wäre, wissen wir nicht.

Mit salpetriger Säure reagiert die Desmethyldehydrobase sofort, jedoch bildet sich offenbar nicht nur ein Mononitrosamin, sondern auch N_a wird vielleicht nitrosiert. Jedenfalls spricht der hohe Stickstoffwert dafür, daß mehr als ein Stickstoffatom aufgenommen wurde. Allerdings ist der Stoff nicht kristallin, eine Formel läßt sich nicht ausrechnen. (Die Analysensubstanz enthielt noch 1,9 % Rückstand.)

Mit Bromwasser fällt aus 2n schwefelsaurer Lösung sofort ein gelber Niederschlag aus, der mit schwefliger Säure entfärbt wird. Das Produkt ist nicht kristallin. Wahrscheinlich wurde im aromatischen Teil des Moleküls bromiert, die Banden im IR-Spektrum, die für einen disubstituierten Benzolkern sprechen, sind gegenüber dem Ausgangsmaterial in ähnlicher Weise verändert, wie bei den Spektren der Bromierungsprodukte der Neutralstoffe aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin.

In einer qualitativen Probe reagiert die Desmethyldehydrobase

mit Selendioxyd unter Ausscheidung von Selen.

Mit Quecksilberacetat ist keine Reaktion zu beobachten¹⁷⁾.

Erstaunlicherweise tritt eine geringe Reaktion der Base mit Dinitrophenylhydrazin ein. Mit salzsaurem Dinitrophenylhydrazin reagiert die Base nach kurzem Erwärmen im Wasserbad und einigen Stunden bei Zimmertemperatur, doch ist die Ausbeute sehr gering und wird weder durch längeres Kochen, noch durch langes Stehenlassen vergrößert. Nach 2 Wochen beträgt sie 8 %. Ein einheitliches, definiertes Produkt ist nicht zu erhalten.

Die Desmethyldehydrobase reagiert nicht als tertiäres Amin (Feigl, Zitronensäure und Acetanhydrid), ebensowenig als sekundäres Amin oder als quaternäre Ammoniumbase. Mit Diazoniumsalzen läßt sie sich nicht kuppeln. Mit konzentrierten Säuren und Aldehyden, z. B. konzentrierter Schwefelsäure und Formalin oder konzentrierter Salzsäure und p-Dimethylaminobenzaldehyd wird die Base rotviolett. An dieser Reaktion ist Luftsaauerstoff beteiligt, denn beim Kochen mit Salzsäure und p-Dimethylaminobenzaldehyd unter Stickstoff bleibt die Verfärbung aus. Der rote Stoff wird in alkalischer Lösung entfärbt, beim Ansäuern kommt die Farbe wieder. Da auch das Oktahydroprodukt der Desmethyldehydrobase (V) auf die gleiche Weise reagiert, kann die Farbreaktion weder mit dem aromatischen Ringsystem, noch mit der C=N Doppelbindung zusammenhängen.

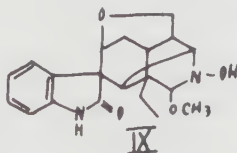
Marion und Mitarbeiter¹⁸⁾ stellten aus Dihydrogelsemin mit Azodicarbonester eine Pseudobase her, die instabil war, aber als Pseudobasenmethyläther gut kristallisierte (s. u.). Unser Produkt unterscheidet sich von diesem vor allem dadurch, daß N_b keine Methylgruppe trägt.

Die Schiffsche Base reagiert mit Wasserstoffsuperoxyd (30 %) in Äthylalkohol unter Bildung mehrerer Produkte. Leider war unser Ausgangsmaterial nicht methoxylfrei. Im Pherogramm (pH 6,5) trennte sich das Oxydationsgemisch in 3 zur Kathode wandernde Zonen und einer fast an der Auftragstelle liegen bleibenden Zone. Die einzelnen Substanzen wurden durch Eluieren der ausgeschnittenen Papierstreifen mit Methanol isoliert. Der nicht wandernde Stoff erwies sich als noch uneinheitlich. Beim Chromatographieren wurde eine geringe Menge eines sich im

Dünnschichtchromatogramm in mindestens 4 Bestandteile trennenden Stoffes eluiert. Mit Methanol konnte dann der Hauptteil vom Aluminiumoxyd heruntergelöst und dann mit Methylacetat kristallin erhalten werden. (Ausbeute 30 %). Es liegt kein Aminoxyd und auch kein Hydroperoxyd vor, wie aus der sowohl in der Kälte, wie auch in der Wärme negativen Jodstärkereaktion hervorgeht. Der Stoff ist in verdünntem Ammoniak, 2n Schwefelsäure, aber auch in Wasser löslich, seine IR-Absorption bei 1718 K und sein UV-Spektrum deuten auf die Gegenwart des unveränderten Oxindolringes hin, die bemerkenswert kurzwellige IR-Bande bei 3700 auf die Anwesenheit einer Hydroxylfunktion. Die NH Bande bei 3448 fehlt.

Eine N-Methylbestimmung ergab nur wenig mehr als 1 Methyl. (Ber. 4,25, gef. 4,83 %.) Aus den Analysenwerten läßt sich eine Summenformel $C_{20}H_{24}O_4N_2$ berechnen.

Das Produkt besitzt folgende Konstitution:



Die Bildung eines Hydroxylaminderivates wird verständlich, wenn man annimmt, das der in der Ausgangsbasis vorhandene Methyläther der Pseudobase an N_b oxydiert wird. Die geringe Ausbeute wird dann erklärbar, da ja stets nur ein kleiner Teil der Schiff'schen Base veräthert ist. Die positive N-Methylbestimmung wurde also in Wirklichkeit durch die Methoxylgruppe gegeben.

Das Fehlen der NH-Bande bei 3550 K und das Auftreten einer kurzwelligen OH-Bande bei 3700 findet nun seine befriedigende Erklärung. Das Hydroxylaminderivat müßte noch etwas basisch sein. In der Tat wandert es in einem Pherogramm bei pH 1,9 zur Kathode (im praktischen Teil nicht erwähnt).

Eine der basischen Zonen des Pherogramms bei pH 6,5 wurde ebenfalls mit Methanol eluiert. Doch ist das erhaltene Produkt (Kr 100) im Dünnschichtchromatogramm nicht einheitlich, es be-

steht aus 2 Stoffen mit den R_F -Werten 8,1 und 8,6, auch ist es nicht kristallin zu erhalten. Das IR-Spektrum ist dem der Desmethyldehydrobase sehr ähnlich. Eventuell handelt es sich bei der Substanz um den Pseudobasenmethyläther, den wir als Beimengung in der aus Methanol kristallisierten Schiffschen Base vermuten und der hier erstmals mehr oder weniger in reiner Form gefaßt wurde. Das Ergebnis dieser Oxydation der Schiffschen Base mit Wasserstoffsuperoxyd bestätigt deren Konstitution auf das Beste. Ebenso wurde die Richtigkeit der Theorie der teilweisen Verätherung der Pseudobase durch Methanol bewiesen.

Neutrale Produkte der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin

Bei der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin entsteht neben der Desmethyldehydrobase (II) ein Gemisch mehrerer Neutralstoffe. Das Gemisch wandert im Pherogramm bei pH 6,5 und 1,9 nicht und läßt sich aus schwefelsaurer Lösung mit Chloroform ausschütteln. Demnach liegen keine neutralen Aminosäuren vor. Das ursprünglich für einheitlich gehaltene Gemisch trennt sich im Dünnschichtchromatogramm an Kieselgel in 2 Stoffe mit den R_F -Werten 0,4 und 0,79 auf. Die präparative Trennung beider Substanzen gelingt leicht mit Chloroform an desaktiviertem Aluminiumoxyd (Brockmann).

Wie auch in mehreren anderen Fällen, konnten die Ergebnisse der Dünnschichtchromatographie unmittelbar auf die Säulenchromatographie übertragen werden. Man kann sogar mit relativ großer Genauigkeit berechnen, nach wieviel ccm Lösungsmittel ein bestimmter Stoff eluiert wird, wenn man die R_F -Werte der Dünnschichtchromatographie zu Grunde legt.

Das bewährte Kieselgel ist allerdings nur schlecht zu gebrauchen. Mit Chloroform-Diäthylamin wird zwar eine recht gute Trennung erzielt, aber das Lösungsmittel verändert sich offenbar unter Lichteinfluß und wohl auch unter dem katalytischen Einfluß der Kieselsäure. Es entstehen gelbe Produkte, die etwas wasserlöslich und sehr gut in organischen Lösungsmitteln löslich sind. Andere Lösungsmittelgemische z. B. Chloroform-Dimethylformamid trennen nicht so vorteilhaft. Mit Aluminium-

oxyd ist die Trennung an der Säule zwar recht gut, aber es werden sehr große Lösungsmittelmengen benötigt. Die Ausbeuten an den beiden Neutralstoffen betragen für den Stoff mit dem R_F 0,79: 21 %, 30 %, 42 %, für das Produkt mit dem R_F 0,4: 28 %, 35 %, 41 %. Die Stoffe entstehen also offenbar zu etwa gleichen Teilen.

N-Formylderivat

Der Neutralstoff mit dem R_F -Wert 0,79, den wir als N-Formyl-derivat ansehen, ist im Dünnschichtchromatogramm einheitlich. Das IR-Spektrum der amorphen Verbindung zeigt eine intensive Bande bei 1656 bis 1665 K, die für offenkettige Amide und 6 Ringlactame charakteristisch ist. Es ist uns trotz erheblicher Bemühungen nicht gelungen, diesen Stoff, zum Unterschied zu allen übrigen neutralen Produkten der Permanganatoxydation, zu kristallisieren. Dementsprechend weichen die Analysenwerte noch merklich von dem für die Formel $C_{20}H_{22}O_3N_2$ berechneten Werten ab. Die Ursache für das Ausbleiben der Kristallisation dürfte darin liegen, daß der Stoff noch eine zweite Komponente (vielleicht auch eine 3.) mit dem gleichen R_F -Wert des Dünnschichtchromatogramms enthält. Denn wenn man die Substanz mit konzentrierter Salzsäure in Stickstoffatmosphäre kocht, entsteht eine sekundäre Base und ein neuer Neutralstoff. Die Bildung eines sekundären Amins erklärt sich zwanglos durch die Abspaltung einer Formylgruppe von N_b . In der Tat fehlt in der sekundären Base (Desmethyldihydrogelsemin XV, s. u.) die charakteristische Amidbande des IR-Spektrums bei 1660 K. Daß die sekundäre Base nicht das alleinige Reaktionsprodukt ist, kann darin begründet sein, daß das Formylderivat entweder sich in ein anderes säurestabiles neutrales Reaktionsprodukt umwandelt oder aber, was wahrscheinlicher ist, daß ein solches von vornherein in dem als Formylderivat angesehenen amorphen Säureamid zusätzlich vorhanden war. Dieser Stoff wird somit erst nach der Zerstörung des Formylderivates sichtbar. Seine Existenz bereits vor der Säurebehandlung ergibt sich aus dem Verhalten bei der Bromierung.

Wir haben versucht, nachdem der Verdacht auf die Gegenwart einer 2. neutralen Komponente in dem durch das IR-Spektrum und die Verseifbarkeit als N-Formylderivat ausgewiesenen Neutral-

stoff aufgetaucht war, die beiden Bestandteile durch Sublimation zu trennen.

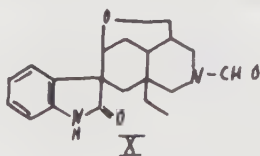
Verunreinigungen mit geringen Mengen secundärer Base, die nach Umlösen aus Essigester im Dünnschichtchromatogramm plötzlich aufgetaucht waren (Verseifung durch Spuren von Essigsäure? Nachweis nur bei sehr konzentriertem Auftragen), konnten durch Vakuumsublimation beseitigt werden. Der im Dünnschichtchromatogramm nunmehr wieder einheitliche Stoff kristallisierte jedoch immer noch nicht. Er wurde in der üblichen Weise mit konzentrierter Salzsäure gekocht und splitterte dabei ebenso in secundäre Base und ein neutrales Reaktionsprodukt vom R_F -Wert 0,79 auf, wie dies auch ohne Sublimation beobachtet worden war, nur fiel die neutrale Komponente in wesentlich geringerer Menge an als nach der Salzsäurebehandlung des nicht sublimierten Ausgangsmaterials.

Einen 2. Beweis für die Uneinheitlichkeit auch des (einmal) sublimierten Neutralstoffes liefert die Bromierung, die nach dem Dünnschichtchromatogramm insgesamt 3 Reaktionsprodukte in unterschiedlicher Menge ergibt (s. u.).

Da die Kristallisation der vom Aluminiumoxyd eluierten Neutralstofffraktion nicht gelungen war, wurde dieser Stoff nach Umfällen aus Chloroform-Äther analysiert. Das bei 90° getrocknete Produkt vom Schmelzpunkt $130-35^{\circ}$ ergab einen um 1,7 % tieferen C-Wert als der Formel $C_{20}H_{22}O_3N_2$ entspricht. Nach der Sublimation ist der Schmelzpunkt der gleiche und der C-Wert liegt nur noch um 0,6 % tiefer als berechnet. Einmal allerdings wurde durch (einmalige) Sublimation ein Produkt mit einem um 3,4 % tieferen C-Wert erhalten, der für eine Formel $C_{20}H_{22}O_4N_2$ zu sprechen schien. Dabei sind jedoch Dünnschichtchromatogramm und auch IR-Spektrum unverändert. (Das IR-Spektrum weicht nur bei 3400 K ab.) Eine gewisse Realität könnte diesem niedrigen C-Wert zukommen, da nach der Einwirkung von Formamid auf die secundäre Base (s. u.) ein vermutliches Formylderivat entstand, das nach der Sublimation die gleichen Analysenwerte ergab.

Da die 2. Komponente, die in nennenswerter Menge neben dem N-Formylprodukt der Permanganatoxydation vorhanden ist und die Konstitution eines N-Methyllactams, also einer mit dem

N-Formylderivat isomeren Verbindung besitzt (s. u.), vermag die Anwesenheit dieser 2. Komponente die abweichenden Analysenwerte nicht zu erklären. Da eine durch Bromierung nachweisbare 3. Komponente nur zu etwa 2 % Neutralstoffgemisch vom R_F 0,79 enthalten ist, kann auch diese nicht die Ursache der niedrigen C-Werte sein. Da auch die durch die Bromierung des Neutralstoffgemisches vom R_F 0,79 erhaltenen 3 kristallinen Reaktionsprodukte eine O_4 -Formel ausschließen (Sauerstoffbestimmung, s.u.) und durch Kochen mit Salzsäure ein sekundäres Amin mit nur 2 Sauerstoffatomen entsteht, dürfte in dem amorphen N-Formyl-desmethyl-dihydrogelsemin (X) tatsächlich nur 3 Sauerstoffatome enthalten sein. - Wie der Bromierungsversuch zeigt (Entwicklung von Bromwasserstoffsäure) sind die 3 Komponenten des Neutralstoffgemisches vom R_F 0,79 doch einigermaßen säurestabil.



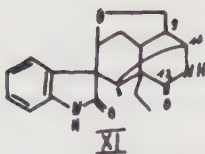
N-Desmethyllactam

Der von dem Produkt mit dem R_F 0,79 abgetrennte Neutralstoff mit dem R_F 0,4 ist im Gegensatz zu jenem leicht kristallin zu erhalten (aus Essigester sehr gut ausgebildete Säulen). Er ist gegen Salzsäure stabil. Wenn man 8 Stunden unter Rückfluß kocht, bilden sich nur geringe Mengen von Zersetzungsprodukten, die die Lösung gelb färben und leicht durch Chromatographieren an einer kurzen Säule Aluminiumoxyd in Chloroform abgetrennt werden können. Ursprünglich wurde das gesamte Neutralstoffgemisch (R_F 0,79 und 0,4) mit Salzsäure gekocht, die dabei entstandene sekundäre Base mit 2n Schwefelsäure aus Chloroform extrahiert und die beiden übrigbleibenden Neutralstoffe wie vorher beschrieben über Aluminiumoxyd mit Chloroform getrennt. Das IR-Spektrum des Neutralstoffes mit dem R_F 0,4 (Kr 109) ist deckungsgleich mit dem Spektrum jenes Stoffes mit dem R_F 0,4, der vor der Salzsäurebehandlung mit Aluminiumoxyd abgetrennt wurde (Kr 104). Die Analyse ergibt eine Summenformel $C_{19}H_{20}O_3N_2$. Die

Substanz kristallisiert hervorragend in Essigester. In einigen Fällen wurde beim Trocknen der Analysensubstanz versehentlich nicht bis zur Konstanz getrocknet, einige Analysen weichen infolgedessen von den berechneten Werten ab. Das Molgewicht des Stoffes in Chloroform beträgt 347, die Moldehnung + 149,5⁰.

Da die N-Methylbestimmung negativ ist, bezeichneten wir den Stoff als N-Desmethyllactam. Der Lactamcharakter geht daraus hervor, daß der Stoff neutral ist, ein offenkettiges Amid (und eine neutrale Aminosäure) aber nach dem IR-Spektrum ausgeschlossen ist. Eine Alkohol- oder Carbonylfunktion konnten wir in dem Molekül nicht nachweisen. Sowohl das UV-Spektrum wie die positive Ottoreaktion zeigen, daß der Oxindolring unverändert geblieben ist. Im IR-Spektrum ist bei 1718 K eine Bande vorhanden, die für ein 5-Ringlactam spricht. Sie ist natürlich in erster Linie der Oxindolgruppierung zuzuordnen, doch kann eine weitere γ -Lactamabsorption durchaus in dieser Bande enthalten sein. Durch Planimetrieren dieser Bande eines in Chloroform aufgenommenen Spektrums wurde die Überlagerung der beiden Lactambanden bewiesen. Gegenüber Dihydrogelsemin ist eine Vergrößerung der Fläche um 7 % eingetreten. Diese Zunahme ist sehr gering, doch ist es denkbar, daß bei vollkommen gleichen Spannungsverhältnissen in dem Oxindolring und dem N₅ enthaltenen 5-Ringlactam die Absorptionen weitgehend zusammenfallen. Beispielsweise hat das Spektrum des N-Methyllactams eine Carbonylbände, deren Fläche um etwa 55 % größer ist als im Dihydrogelsemin. Die Methylgruppe bewirkt also eine weitgehende Änderung der Ringspannung (im Vergleich zum N-Desmethyllactam), trotzdem aber ist die Zunahme der Absorption nur etwa 1/2-mal und nicht doppelt so groß wie im Dihydrogelsemin. Deswegen muß man auch die Vergrößerung der Bande im N-Desmethyllactam um 7 % bereits als positiven Beweis für das Vorliegen einer weiteren γ -Lactamabsorption neben der Oxindolbande ansehen.

Das Kernresonanzspektrum ist ebenfalls in Übereinstimmung mit der Annahme eines γ -Lactams. Die Bande für die Resonanz der Wasserstoffatome an einer N-Methylgruppe fehlt, der Bereich für die Wasserstoffe an C 12 ist gegenüber Dihydrogelsemin verändert. Unser N-Desmethyllactam besitzt folgende Konstitution:



Es wurde also bei der Oxydation von Dihydrogelsemin mit Kaliumpermanganat außer der oxydativen Entmethylierung auch C 12 von der Kohlenwasserstoff- zur Carboxylstufe oxydiert. Für einen solchen Angriff des Permanganats in der Nachbarschaft des Stickstoffs kommt nur C 12 in Frage, da C 10 tertiär ist, die Oxydation also nur bis zur Alkoholstufe gehen könnte oder aber eine Ringsprengung eintreten müßte. Letztere könnte am ehesten zwischen C 3 und C 10 erfolgen, aber dann würde ein 6-Ringlactam resultieren, das im IR-Spektrum sofort erkennbar wäre. Es kommt allerdings auch eine Ringöffnung zwischen C 9 und C 10 in Frage. Die große Ähnlichkeit der IR-Spektren der bei der Oxydation entstandenen Neutralstoffe untereinander und mit Dihydrogelsemin wie auch das Kernresonanzspektrum des N-Desmethyllactams läßt eine solche Ringsprengung jedoch als sehr unwahrscheinlich erscheinen.

Perhydrierung des N-Desmethyllactams

Das N-Desmethyllactam kann in Eisessig in Gegenwart von Platindioxyd perhydriert werden. Danach ist die Ottoreaktion negativ, im IR-Spektrum fehlen die dem aromatischen Ring zugehörigen Banden. Die Wasserstoffaufnahme betrug 6 H; außer den 3 aromatischen ist also keine weitere Doppelbindung in dem Molekül vorhanden gewesen. (Im experimentellen Teil wurde dieser Versuch nicht beschrieben, s. Anhang.)

N-Methyllactam

Wie bereits erwähnt, ist der dritte der bei der Permanganatoxydation entstandenen Neutralstoffe erst nach dem Abbau des N-Formylderivates zur sekundären Base färbbar. Wir gingen dabei so vor, daß wir das ursprüngliche Neutralstoffgemisch mit Salzsäure behandelten, mit 2n Schwefelsäure und Chloroform von der entstandenen sekundären Base trennten, den Rückstand der Chloroformlö-

sung in sehr wenig alkoholfreiem Chloroform lösen, auf eine mit desaktiviertem Aluminiumoxyd gefüllte Säule auftragen, mit absolutem Äther nachspülen und dann mit Chloroform den 3. Neutralstoff mit dem R_F 0,79 eluieren. Das übrigbleibende N-Desmethyllactam, R_F 0,4, wurde mit Methanol-Chloroform (1:1) herausgelöst. Die Ausbeute an dem 3. Neutralstoff, R_F 0,79, beträgt 21-38 %.

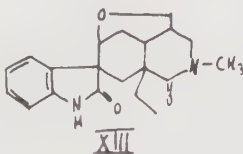
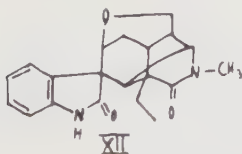
Die Analyse des aus Methanol sehr gut kristallisierenden Stoffes ergibt eine Summenformel $C_{20}H_{22}O_3N_2$. Die Substanz gibt eine positive N-Methylbestimmung. Allerdings ist diese nicht zufriedenstellend, es wurden nur 1,94 % statt der für ein N-Methyl berechneten 4,60 % gefunden. Zwar ist eine N-Methylbestimmung bei Amiden nicht immer genau; aus mehreren gut übereinstimmenden C-H-Analysen ist aber nur die erwähnte C_{20} -Formel zu berechnen, und in dem bromierten Produkt schließlich ist die N-Methylbestimmung annähernd richtig, doch wird die Frage durch einen positiven N-Methylwert des N-Formylderivates kompliziert. Auch dieses gibt nämlich einen N-Methylwert von 1,96 %. Wie erwähnt, besteht das amorphe N-Formylderivat aus mehreren Bestandteilen, von denen mit größter Wahrscheinlichkeit einer das hier besprochene Derivat mit der mit dem N-Formylprodukt isomeren C_{20} -Summenformel ist. Bestände das "N-Formylderivat" zu etwa 50 % aus dem eigentlichen N-Formyl-desmethyl-dihydrogelsemin und zu 50 % aus dem kristallinen C_{20} -Neutralstoff, so müßte nach dem Abbau der N-Formylgruppe jenes einen doppelt so hohen N-Methylwert ergeben und nicht einen unveränderten (1,94 %), wie das Gemisch.

Das Molgewicht des C_{20} -Neutralstoffes beträgt 333, also liegt auch kein Doppelmolekül vor, das bei Bindung über N_b natürlich nur 1 Methylgruppe besäße.

Ob der bei der Bromierung sichtbar werdende Nebenbestandteil des kristallinen C_{20} -Neutralstoffes zur Deutung dieser Schwierigkeiten herangezogen werden kann ist zweifelhaft, da seine Menge (unter 10 %) nur schwerlich eine so große Diskrepanz in den N-Methylbestimmungen bewirken kann. Nach dem Kernresonanzspektrum ist jedoch eindeutig eine N-Methylgruppe in dem Molekül enthalten. Wir nannten den Stoff daher N-Methylactam.

Der Lactamcharakter wurde ebenso wie beim N-Desmethyllactam aus dem neutralen Verhalten des Stoffes, aus den Analysenergebnissen ($O_3!$), dem Unvermögen, eine weitere Sauerstofffunktion neben dem Oxindol und dem im IR-Spektrum sichtbar werdenden Äthersauerstoff nachzuweisen und einer quantitativen Deutung des IR-Spektrums geschlossen. Gegenüber Dihydrogelsemin hat die Bande bei 1720-1689 K eine um 55 % größere Fläche. Wie bei der Diskussion des N-Desmethyllactams erläutert, wird durch die N-Methylgruppe die Ringspannung gegenüber jenem erheblich verändert. Das drückt sich sowohl im Kernresonanzspektrum aus (die Lage der "N-Methylbande" ist gegenüber Dihydrogelsemin erheblich verschoben) wie in der Lage der Carbonylbande im IR-Spektrum. Die Oxindolgruppe liegt bei 1706 K, daneben ist eine Bande bei 1689 K vorhanden. Sie gehört zur Carbonylgruppe eines 5-Ringlactams. Prinzipiell könnte in diesem Bereich auch ein 6-Ringlactam absorbieren, doch gibt es gerade in der Alkaloidchemie mehrere Beispiele für eine Absorption einer γ -Lactamgruppe bei 1680-90 K. (Siehe IR-Teil.) Neben diesen beiden Banden bei 1706 und 1689 K ist im Lösungs-IR-Spektrum des N-Methyllactams noch eine weitere bei 1724 K vorhanden. Wahrscheinlich ist diese dem Nebenprodukt des N-Methyllactams (s. Ergebnisse der Bromierung) zuzuschreiben.

Folgende zwei Konstitutionsformeln (die sich allerdings durch 2 Wasserstoffatome unterscheiden) würden den geschilderten Ergebnissen entsprechen:



Struktur XIII erfordert eine Ringsprengung zwischen C 3 und C 10. In diesem Fall wäre C 10 der erste Angriffspunkt des Permanganats, während C 12 unbeeinflusst bliebe. Die nach dem IR-Spektrum und dem Kernresonanzspektrum mögliche Formel ist jedoch aus mehreren Gründen weniger wahrscheinlich als Formel XII:

1. Aus Dihydrogelsemin erhält man mit Wasserstoffsuperoxyd ein Aminoxyd, das sich mit Natriumbichromat in ein sekundäres

Amin, Dihydrogelsemin und ein mit unserem N-Methyllactam identisches, neutrales Produkt umlagert. Es sind uns aus der Literatur keine Fälle bekannt geworden, daß eine solche Umlagerung unter Ringsprengung vor sich geht, allenfalls ist an den Übergang Pseudostrychnin-Strychnon zu denken.

2. Marion¹⁸⁾ stellte aus Dihydrogelsemin mit Azodicarbonester eine Pseudobase her, die er mit Chromsäure zu einem Lactam oxydierte. Dieses soll die gleiche Formel wie unser N-Methyllactam besitzen, d. h. einen Carboxylsauerstoff an C 12 tragen. Wenn es uns auch nicht gelang, diesen Versuch genau nachzuarbeiten - wir erhielten in sehr geringer Ausbeute ein Gemisch, das vermutlich aus N-Methyllactam und N-Desmethyllactam besteht (s. u.), - so erlaubt ein Vergleich der IR-Spektren des von uns hergestellten Marionschen Produktes und unseres N-Methyllactams einerseits und des von Marion abgebildeten Spektrums (in Nujol) und unseres N-Methyllactams (in KBr aufgenommen) andererseits die Annahme, daß es sich tatsächlich in beiden Fällen um das gleiche Produkt handelt.

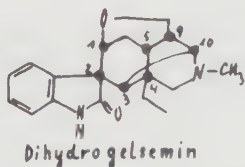
Marion versuchte an seinem Produkt eine Lactamspaltung durchzuführen, stellte jedoch fest, daß sein Lactam nur mit schärfsten Mitteln zu öffnen war (Bariumhydroxyd im Einschlußrohr) und bereits beim Einengen der Lösung recyclisierte. Wir erhielten an unserem Lactam (allerdings mit schwächeren Mitteln, nämlich mit Bariumhydroxyd im Wasserbad) überhaupt keine Lactamspaltung.

Es ist nun nicht gut verständlich, warum ein Stoff der Formel XIII sich einer Lactamspaltung so energisch widersetzen sollte, während dies aus der Formel XII schon eher ersichtlich ist. Das Molekül ist so verschachtelt, daß zu viele sterische Hinderungen zu überwinden sind.

3. Die Molddrehung des N-Methyllactams beträgt $+153^{\circ}$, beim N-Desmethyllactam $+149,5^{\circ}$, beim N-Formylderivat $+186^{\circ}$. Wenn Formel XIII zutreffen würde, müßten die Drehwerte erheblich größere Abweichungen zeigen, da dann mehrere optisch aktive C-Atome an der Reaktion beteiligt wären. Welchen Einfluß eine Änderung im Ringgerüst des Gelsemins bzw. Dihydrogelsemins auf die optische Drehung hervorruft, zeigt ein Vergleich der

Drehwerte der bei der Oxydation von Dihydrogelsemin erhaltenen hauptsächlichen Derivate: (Aufgenommen in Chloroform (DAB))

Gelsemin: (I)	$\left[M \right]_{546}^{18} = + 45,1^{\circ}$
Dihydrogelsemin:	$\left[M \right]_{546}^{18} = + 356,0^{\circ}$
Desmethyldehydro- dihydrogelsemin: (II)	$\left[M \right]_{546}^{18} = + 269,0^{\circ}$
" - o-Aminobenz- aldehydprodukt: (IV)	$\left[M \right]_{546}^{18} = + 0,0^{\circ} \text{ (Konzentration: } 1,28 \text{ \%)}$
" - KCN-Produkt: (V)	$\left[M \right]_{546}^{18} = + 386,4^{\circ}$
(Desmethyl-dihydro- gelsemin (sec. Base): (XV)	$\left[M \right]_{546}^{18} = + 234,0^{\circ} \text{ (sehr ungenau)}$
N-Desmethyllactam: (XI)	$\left[M \right]_{546}^{18} = + 149,5^{\circ}$
N-Methyllactam: (XII)	$\left[M \right]_{546}^{18} = + 153,0^{\circ}$
N-Formylderivat: (XI)	$\left[M \right]_{546}^{18} = + 189,0^{\circ}$



Perhydrierung des N-Methyllactams

Im Falle einer Ringsprengung bei der Bildung des N-Methyllactams wäre eine Doppelbindung im alicyclischen Teil des Moleküls zwischen C₁₂ und N₆ anzunehmen. Wir haben nach einer solchen gefahndet.

Die katalytische Hydrierung und die Bromierung zeigten jedoch, daß das Molekül nur 3 aromatische Doppelbindungen enthält.

Bei der katalytischen Hydrierung in Eisessig wurden 4 Mol. H_2 aufgenommen. Die Analyse des Hydrierungsproduktes zeigte jedoch, daß das entstandene Perhydrierungsprodukt (Ottoreaktion negativ) die Formel $C_{20}H_{28}O_3N_2$ besitzt, also nur 6 H zum ursprünglichen N-Methyllactam dazu gekommen sind. Aus der Mutterlauge des hydrierten und aus Essigester umkristallisierten N-Methyllactams erhielten wir einen Stoff, der zwar im Dünnschichtchromatogramm und in der Kristallform vollkommen identisch mit dem zuerst isolierten Hydrierungsprodukt zu sein schien, bei der Analyse (nach der Methode Dr. Walisch, genaue H-Werte, s. Anhang) jedoch die Formel $C_{20}H_{30}O_3N_2$ ergab. Wir nehmen an, daß das mehrfach erwähnte Nebenprodukt des N-Methyllactams sich bei der Hydrierung durch erhöhte Wasserstoffaufnahme bemerkbar machte und sich in der Mutterlauge anreicherte. Daß beide analysierten Produkte im Dünnschichtchromatogramm übereinstimmten und sehr gut kristallin waren, ist kein Widerspruch zu dieser Annahme, da ja das nicht hydrierte N-Methyllactam ebenfalls als einheitlich erscheint.

Da wir die Bruttozusammensetzung des Nebenproduktes nicht kennen, (es wurde nur in Form des vorerwähnten Hydrierungsproduktes und als Bromderivat isoliert) können wir jedoch nichts darüber aussagen, ob es bei der Hydrierung 4 H_2 aufzunehmen imstande ist.

Bromierung des N-Methyllactams

Bei der Bromierung des N-Methyllactams könnte sich eine Doppelbindung im alicyclischen Teil des Moleküls verraten. Das ist jedoch nicht der Fall.

Beim Zugabe einer wäßrigen Bromlösung zu einer Lösung des N-Methyllactams in Wasser-Methanol fällt ein dicker gelber Niederschlag aus, der sich nach einer halben Stunde rötlich färbt. Die überstehende Lösung wird bei der Reaktion kongosauer. Die Suspension wird mit Natriumcarbonat bis pH 6 abgestumpft und dann im Vakuum zur Trockne gebracht. In einem Vorversuch wurde auf dieses Abstumpfen verzichtet und die geringe Menge Bromwasserstoffsäure im Vakuum abgezogen. Nach dem Dünnschichtchroma-

togramm entstanden dabei die gleichen Umsetzungsprodukte wie in dem größeren Ansatz, bei dem Bicarbonat zugegeben wurde.

Das Bromierungsprodukt ist noch neutral, da es sich aus saurer Lösung mit Chloroform ausschütteln läßt. Nach dem Dünnschichtchromatogramm besteht es aus zwei Bestandteilen mit den R_F -Werten 0,28 und 0,5. Beide Stoffe werden chromatographisch über Aluminiumoxyd mit Benzol-Chloroform getrennt. Das Hauptprodukt (R_F 0,5) kristallisiert aus Essigester in sehr gut ausgebildeten wetzsteinförmigen Kristallen. Die Ausbeute beträgt 72 %, bezogen auf das eingesetzte N-Methylactam. Der Nebenbestandteil R_F 0,28 kristallisiert nicht so gut; er ist mit einem gelblichen Stoff verunreinigt. Die Ausbeute beträgt 8 % des eingesetzten N-Methylactams.

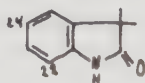
Die Analyse des Hauptproduktes läßt eine Formel $C_{20}H_{20}O_3N_2Br_2$ berechnen. Eine N-Methylbestimmung ergibt den Wert 2,34 %; berechnet sind für 1 Methyl 2,83 %.

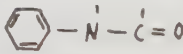
Nach der Analyse ist also die Reaktion $- 2H + 2 Br$ eingetreten, also wurde kein Brom an eine eventuelle Doppelbindung addiert, sondern 2 Wasserstoffatome wurden substituiert.

Über die Lage der beiden Bromatome im Molekül können nur Vermutungen geäußert werden. Das IR-Spektrum macht es wahrscheinlich, daß mindestens eines dieser Bromatome im aromatischen Teil des Moleküls gebunden ist. Jedenfalls ist der γ -Schwingungsbereich, in dem sich die aromatische Struktur bemerkbar macht, stark verändert. Die Ottoreaktion des bromierten Produktes ist positiv, im IR-Spektrum ist auch noch eine Carbonylbande bei 1715 K zu sehen, die zeigt, daß die Oxindolgruppe bei der Reaktion nicht angegriffen wurde. Im UV-Spektrum sind die 3 charakteristischen Absorptionen der Gelseminstruktur bei 215, 250 und 280 m μ noch vorhanden, aber um 10-20 m μ nach 220, 260, 300 m μ verschoben.

Bei der Bromierung der aus Gelsemin und Kaliumpermanganat erhaltenen Säuren (Oxydation der Vinylgruppe zu COOH neben weiteren Oxydationen im Bereich von N_b) entstehen Produkte (s. u.), die ein Bromatom pro Molekül aufgenommen haben. Die IR-Spektren dieser Substanzen zeigen im Aromatenbereich ähnliche Veränderungen, wie sie im Spektrum des bromierten N-Methylactams zu

sehen sind. Im UV-Spektrum sind die Maxima ebenfalls verschoben und zwar von 215, 251, 280 (Dihydrogelsemin) nach 217, 255, 290 mμ. Die Verschiebungen sind also nicht so groß wie bei dem bromierten N-Methylactam (und den anderen der noch zu besprechenden bromierten Neutralstoffe). Vermutlich ist dieser Effekt darauf zurückzuführen, daß in den Säuren nur ein Bromatom substituiert hat, in den Neutralstoffen dagegen zwei. Wahrscheinlich unterscheidet sich die bromierte Carbonsäure im wesentlichen außer einem Bromatom nur durch die COOH-Gruppe von dem bromierten N-Methylactam. Die unterschiedliche Aufnahme von Brom in beiden Fällen läßt sich vielleicht erklären, wenn man annimmt, daß im Neutralstoff ein Bromatom in der Äthylseitenkette eingeführt wurde (die ja in der Säure zu COOH oxydiert ist, also für eine Bromierung nicht zur Verfügung steht). Das zweite Bromatom würde sich dann im Benzolkern befinden, und zwar kommen die C-Atome 22 und 24 für die Lage in Frage.



Die positive Ottoreaktion spricht nicht gegen diese Annahme. Zwar muß in der Struktur die p-Stellung zum Stickstoff frei sein, doch kann man  sich vorstellen, daß die Chromschwefelsäure ein eventuell an dieser Stelle befindliches Bromatom abspalten kann.

Marion und Mitarbeiter erhielten bei der Chlorierung von Dihydrogelsemin ein Dichlor-dihydrogelsemin, von dem sie vermuten, daß sich die beiden Halogenatome im aromatischen Ring befinden²⁰⁾

Von dem in etwa 8 % Ausbeute bei der Bromierung des N-Methylactams erhaltenen Nebenprodukt besitzen wir keine genaue Analyse (vor allem keine Brombestimmung), da der Stoff der geringen Menge wegen nicht vollständig sauber erhalten werden konnte. Eine Formel mit $C_{20}H_{21}O_5N_2Br$ läßt vermuten, daß die ursprüngliche, d. h. nicht bromierte Struktur ziemlich stark von der des N-Methylactams abweicht. Das geht besonders aus dem UV-

Spektrum hervor. Es zeigt sechs Maxima bei 215, 245, 250, 255, 260 (Feinstruktur) und 280 μ . Ein ähnliches Spektrum wurde nur noch bei dem noch zu besprechenden roten Produkt aus dem Bromcyanabbau des Dihydrogelsemins erhalten, das in seiner Struktur wahrscheinlich ebenfalls weitgehend von der des Dihydrogelsemins abweicht. Vermutlich ist ein neues aromatisches (heterocyclisches) System im Molekül des Nebenproduktes aus dem N-Methyllactam vorhanden. Wegen der geringen Substanzmenge konnte eine Brombestimmung an dem kristallinen, jedoch etwas gelblichen, unreinen Produkt nicht durchgeführt werden, so daß die Zahl von 5 Sauerstoffatomen, die möglicherweise durch einen höheren Bromgehalt vorgetäuscht wird, nicht völlig sicher ist.

Prinzipiell könnte man natürlich annehmen, daß das N-Methyllactam vor der Bromierung einheitlich war, und mit dem Brom teilweise in einer Reaktion unbekannter Art zu jenem Nebenprodukt reagierte. Dagegen spricht aber, daß eine solche Reaktion bei dem doch weitgehend ähnlich gebauten N-Desmethyllactam nicht beobachtet wurde (wohl aber beim uneinheitlichen N-Formylderivat, s. u.).

Die N-Methylbestimmung des bromierten N-Methyllactams (Hauptprodukt) liegt mit 2,3 % erheblich näher an dem berechneten Wert von 2,8 % als dies beim unbromierten N-Methyllactam der Fall war. (Gefunden 1,9 %, berechnet 4,3 %.) Man kann vielleicht annehmen, daß die Erhöhung des N-Methylwertes auf die Entfernung des Nebenbestandteiles zurückzuführen ist. - Im kristallisierten N-Methyllactam lag also wahrscheinlich ein Mischkristall vor.

Bromierung des N-Formylderivates

Die Bromierung des N-Formylderivates (sowohl sublimiert, als auch nicht sublimiert) wurde unter den gleichen Bedingungen wie beim N-Methyllactam durchgeführt. Auch in diesem Fall wurde die kongosaure Lösung abgestumpft, doch zeigte das Dünnschichtchromatogramm einer ohne Bicarbonat im Vakuum zur Trockne gebrachten Probe die gleichen Ergebnisse. Die Formylgruppe ist also doch wesentlich säurestabiler als ursprünglich vermutet wurde. Man kann allerdings auch annehmen, daß die

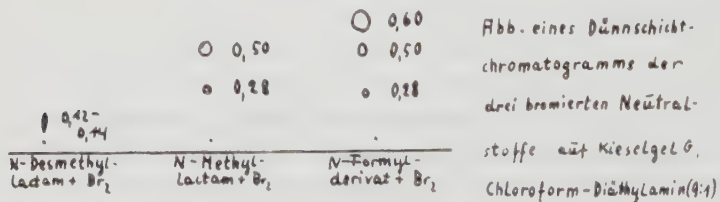
Stabilität durch die Bromierung erhöht wird.

Das bromierte N-Formylderivat spaltet sich im Dünnschichtchromatogramm in drei Bestandteile mit den R_F -Werten 0,28, 0,5 und 0,6 auf. Eine Trennung dieser Stoffe gelang an Aluminiumoxyd mit Benzol-Chloroform.

Das gut kristalline Hauptprodukt, R_F 0,6, besitzt die Summenformel $C_{20}H_{20}O_3N_2Br_2$. Allerdings weichen die erhaltenen Analysenwerte erheblich von den für diese Formel berechneten Werten ab. Insbesondere der Bromwert liegt um 6,7 % zu hoch, während die Kohlenstoffwerte um ca. 2 % nach unten abweichen, und die Wasserstoffwerte stimmen. Für eine Formel $C_{20}H_{20}O_4H_2Br_2$ liegen zwar die Kohlenstoffwerte annähernd richtig, doch ist die Brombestimmung dann um 7,6 % zu hoch. Eine Sauerstoffanalyse ergab nun eindeutig das Vorhandensein von nur 3 Sauerstoffatomen im Molekül, so daß man die Erniedrigung der Kohlenstoffwerte auf den höheren Bromgehalt zurückführen muß.

Das Hauptprodukt aus der Bromierung des N-Formylderivates absorbiert im IR-Spektrum bei 1715 K (Oxindol) und bei 1667 und 1650 K (Formyl). Der Aromatenbereich ist in gleicher Weise wie im Spektrum des bromierten N-Methylactams verändert. Auch im UV-Spektrum sind die gleichen Verschiebungen der Maxima zu beobachten, so daß die UV-Spektren des bromierten N-Formylderivates und des bromierten N-Methylactams deckungsgleich sind.

Die beiden bei der Bromierung des N-Formylderivates erhaltenen Nebenprodukte mit den R_F -Werten 0,28 und 0,5 sind nach dem Dünnschichtchromatogramm, dem IR- und UV-Spektrum identisch mit den beiden Produkten aus dem N-Methylactam.

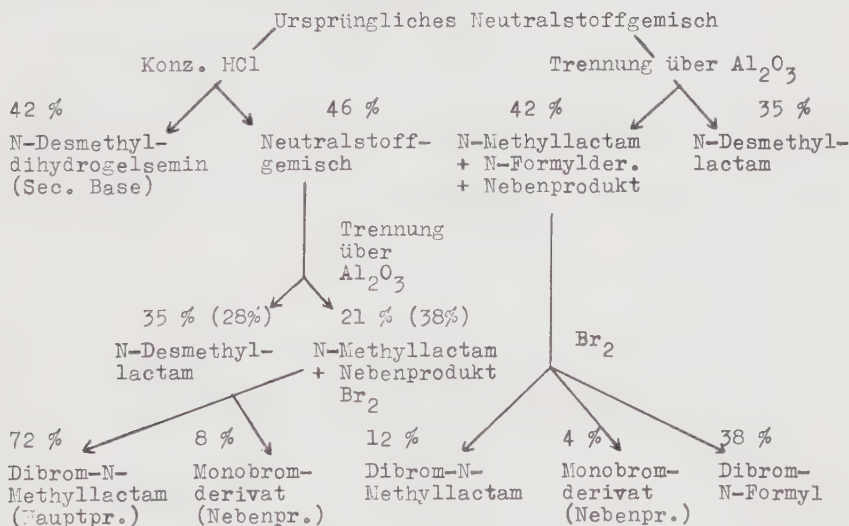


Die Ausbeuten bei der Bromierung des N-Formylderivates sind in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Salzsäurebehand-

lung. Sie betragen 38 % für das Hauptprodukt, das das bromierte N-Formylprodukt darstellt, R_F 0,6, 12,4 % für das 1. Nebenprodukt, R_F 0,5, das dem N-Methylactam entspricht und für das 2. Nebenprodukt, R_F 0,28, das dem bisher unbekannten Nebenprodukt, das nach der Bromierung des N-Methylactams gefaßt wird, zuzuordnen ist 4 %. Die Ausbeuten bei der Bromierung des N-Methylactams sind: 72 % und 8 %.

Bei der Salzsäurebehandlung des ursprünglichen Neutralstoffgemisches entstehen 42 % Desmethyldihydrogelsemin (sec. Base) und 46 % Neutralstoffgemisch, die sich auf trennten in 35 % (28 %) N-Desmethylactam und 21 % (38 %) N-Methylactam.

Übersicht über die Ausbeuten an Neutralstoffen bei der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin:



Es waren im ursprünglichen Gemisch also etwa 40 % N-Formyl-desmethyldihydrogelsemin (ergeben ungefähr 40 % secundäres Amin), 35 % N-Desmethylactam, ca. 20 % N-Methylactam und 2 % Nebenprodukt enthalten.

Bromierung des N-Desmethylactams

Die Bromierung des N-Desmethylactams verläuft im Gegensatz zu

der des N-Methylactams und des N-Formylderivates einheitlich. Es entsteht ein aus Essigester nur schlecht kristallisierendes Produkt, das im Dünnschichtchromatogramm mit den meisten Lösungsmitteln entweder gar nicht wandert oder einen sehr kleinen R_F -Wert besitzt. Die Analyse ergibt eine Summenformel $C_{19}H_{18}O_3N_2Br_2$. Allerdings zeigte eine Analyse derselben Charge nach 12-stündigem Trocknen bei 105–110° bei 2–3 mm Hg über P_2O_5 nach der Methode Dr. Walisch (Wärmeleitfähigkeit, s. Anhang) erhebliche Abweichungen von den für diese Formel berechneten Werten. Wir vermuten, daß beim Trocknen Brom verloren ging.

Es wurden also auch bei dem N-Desmethyllactam wie bei dem N-Methylactam und dem N-Formylderivat zwei Wasserstoffatome durch Bromatome ersetzt. Die Annahme einer Doppelbindung in einem der erwähnten Produkte wird dadurch unwahrscheinlich.

In den kristallinen Bromderivaten der Neutralstoffe liegen keine Perbromide vor, da die Stoffe farblos sind, aus angesäuerter Kaliumjodidlösung kein Jod ausscheiden und umkristallisierbar sind (Perbromide verlieren dabei Brom).

Diskussion des Reaktionsverlaufes der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin:

Bei der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin entstanden folgende Produkte:

1. N-Desmethyl-dehydro-dihydrogelsemin (Schiffsche Base)
2. N-Formyl-N-Desmethyl-dihydrogelsemin (N-Formylderivat)
3. N-Desmethyl-oxo-dihydrogelsemin (N-Desmethyllactam)
4. Oxo-dihydrogelsemin (N-Methylactam)
- (5. Nebenprodukt des N-Methylactams)

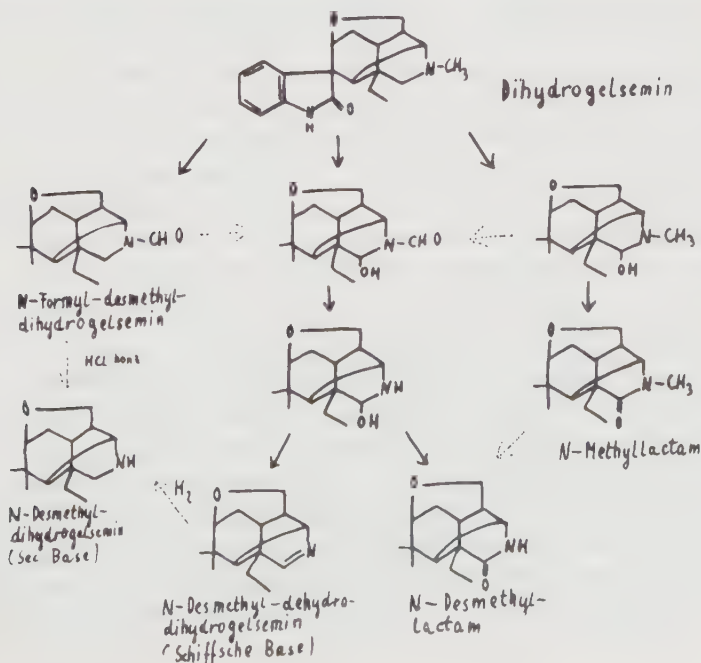
Die Oxydation mit Permanganat nimmt folgenden Verlauf:

Das Oxydationsmittel greift die Methylgruppe an N_b an und oxydiert diese zuerst zum Formylrest, dann weiter zu CO_2 und $>NH$. Gleichzeitig wird C_{12} angegriffen, es entsteht zuerst C-OH. Dieses Hydroxyl kann entweder als Wasser unter Bildung einer Doppelbindung (von C_{12} zu N_b) abgespalten werden; es entsteht die Schiffsche Base, die damit einer weiteren Reaktion entzogen ist, oder das Pseudobasen-Hydroxyl kann weiter zu C=O dehydriert werden. Man erhält dann das N-Desmethyllactam (in Aceton!)

In wäßrigem Medium könnte die Schiffsche Base, von der Pseudobasenhydroxylform ausgehend, ebenfalls weiter oxydiert werden, wobei man dann ebenfalls das N-Desmethyllactam erhalten müßte. Der Angriff an C₁₂ braucht nicht erst nach der oxydativen Entfernung der N-Methylgruppe zu erfolgen, sondern ist offenbar dem Angriff auf die N-Methylengruppe gleichberechtigt. Es entsteht bei der Oxydation an C₁₂ das N-Methyllactam. Wenn dieses am N-Methyl weiter oxydiert würde, müßte man ebenfalls das N-Desmethyllactam erhalten.

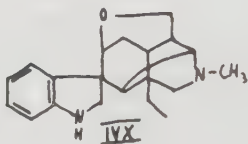
Das N-Formylderivat entsteht als Zwischenprodukt beim Angriff der Methylgruppe durch das Permanganat. Es dürfte bei größerem Angebot an Oxydationsmitteln ebensowenig beständig sein, wie das N-Methyllactam. Eine nur bis zur N-Formylstufe führende Oxydation einer N-Methylgruppe wurde bisher nur in wenigen Fällen beobachtet, z. B. am Mesaconitin und Delphinin³⁸⁾. Im allgemeinen oxydiert Permanganat bis zur Carbaminsäurestufe.

Über die Bildung des Nebenproduktes des N-Methyllactams können wir keine Aussagen machen, da wir seine Konstitution nicht kennen.



Tetrahydrodesoxygelsemin

Beim Reduzieren von Dihydrogelsemin mit Lithiumaluminiumhydrid erhielten wir in Übereinstimmung mit der Literatur¹⁹⁾ in 74-prozentiger Ausbeute Tetrahydro-desoxy-gelsemin, $C_{20}H_{26}O N_2$. Die aus Petroläther in farblosen Quadern und Tafeln kristallisierende Substanz vom Schmelzpunkt $141-42^{\circ}$ gibt keine Ottoreaktion und zeigt im IR-Spektrum bei 1718 K keine Carbonylbande mehr. Tetrahydro-desoxy-gelsemin besitzt also folgende Konstitution:



Um die Konstitution unserer Neutralstoffe aus der Permanganatoxydation sicherzustellen, versuchten wir, jene ebenfalls mit Lithiumaluminiumhydrid zu reduzieren. Wenn bei der Oxydation von Dihydrogelsemin mit Kaliumpermanganat die Veränderung des Dihydrogelsemin-skeletts in keiner weiteren Änderung als der Überführung eines C-Atomes von der Kohlenwasserstoff- zur Säurestufe besteht (C 3 oder C 13 zum Lactam bzw. Formyl), muß bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das gleiche Endprodukt entstehen, das aus Dihydrogelsemin erhalten wird. Leider versuchten wir die Reduktion an dem Neutralstoffgemisch aus der Permanganatoxydation, dessen Uneinheitlichkeit wir erst später erkannten und nicht an den einzelnen Bestandteilen.

Die Reaktion geht in unserem Fall viel schwerer vor sich als beim Dihydrogelsemin. Während bei diesem nach achtstündigem Kochen mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther und Dioxan kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war, blieb die Ottoreaktion des Umsetzungsprodukts unseres Neutralstoffgemisches mit dem Hydrid (ebenfalls in Äther-Dioxan) nach der gleichen Zeit noch intensiv positiv. Erst nach einer Reaktionsdauer von 14 Stunden zeigte die nun negative Ottoreaktion an, daß kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden war. Die Zersetzung des überschüssigen Lithiumaluminiumhydrids nach beendeter Reaktion hat dabei sehr sorg-

fältig mit Essigester und nicht mit Wasser zu erfolgen, da andernfalls durch Absorption hohe Verluste eintreten.

Das Reaktionsprodukt splitterte im Pherogramm (pl' 6,5) in mehrere Zonen auf. Wir filtrierten mehrfach über Aluminiumoxyd und erhielten danach einen Stoff, der beim Animpfen mit Tetrahydrodesoxygelsemin aus Petroläther in Nadeln kristallisierte. Die Ausbeute betrug 8,2 %. Offenbar ging beim Chromatographieren an Aluminiumoxyd ein erheblicher Teil der Substanz verloren, insbesondere waren die bei der Reduktion entstandenen Nebenbestandteile nicht auffindbar. Das kristalline Produkt besitzt ein IR-Spektrum, das fast deckungsgleich mit dem des aus Dihydrogelsemin gewinnenden Tetrahydrodesoxygelsemins ist. Die Analyse bestätigte, daß aus unserem Neutralstoffgemisch mit Lithiumaluminiumhydrid Tetrahydrooxygelsemin, $C_{20}H_{26}ON_2$, entstanden war, obwohl der Schmelzpunkt ein wenig tiefer lag (133-35°) auch die Kristallform (Nadeln) etwas abzuweichen schien.

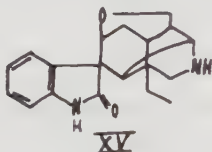
Trotz der aufwendigen, aber wenig erfolgreichen Reduktion war somit der Beweis erbracht, daß mindestens einer der Bestandteile des Gemisches das ursprüngliche Dihydrogelseminskelett besitzt. Das dürfte beim N-Methylactam und beim N-Formylderivat der Fall sein.

Marion¹⁸⁾ reduzierte sein Lactam, das er aus Dihydrogelsemin und Azodicarbonester, durch anschließende Spaltung und Oxydation der gebildeten Pseudobase mit Chromtrioxyd erhielt, ebenfalls mit Lithiumaluminiumhydrid. Er bekam gleichfalls Tetrahydrodesoxygelsemin. Nach seinen Angaben war die Ausbeute erheblich größer (73 %) und die Reaktionsdauer wesentlich kürzer als bei unserer Reduktion (2 Stunden).

Desmethyldihydrogelsemin (secundäre Base)

Wie bereits erwähnt, wird das N-Formylderivat (X) durch Kochen mit konzentrierter Salzsäure in ein secundäres Amin überführt, das nach der Analyse die Summenformel $C_{19}H_{22}O_2N_2$ besitzt. Das Molegewicht des aus Methanol in Quadern und Tafeln gut kristallisierenden Stoffes beträgt 258 (in Methanol). Nach Zerewitinoff werden 0,82 % aktiver Wasserstoff gefunden (berechnet für 2 H sind 0,65 %). Die N-Methylbestimmung ist negativ. Mit Nitro-

prussid und Acetaldehyd in sodaalkalische Lösung (Feigl-Test auf secundäre Amine), wird die Substanz intensiv blau. Die Ottoreaktion ist positiv. Die Base besitzt einen pK von 8,79 (in Methyl-Cellosolve). Sie bildet ein Perchlorat, ein Pikrat und ein Nitrosamin, sie läßt sich acetylieren, formylieren und methylieren, wenn auch die letztgenannten 3 Reaktionen alle mit Nebenreaktionen verbunden sind und nur teilweise zu definierten Produkten führen. Durch Perhydrierung (Aufnahme von 3 H₂) läßt sich das secundäre Amin in die gleiche Substanz überführen, die man aus der Schiffischen Base (II) durch katalytische Hydrierung erhält. Die secundäre Base muß also das gleiche Ringgerüst besitzen, wie Desmethyl-dehydro-dihydrogelsemin (Schiffische Base, II). Unsere secundäre Base Desmethyldihydrogelsemin besitzt folgende Konstitution:



Das Perchlorat des Desmethyldihydrogelsemins ist relativ leicht wasserlöslich und wurde deshalb durch Eindunsten einer schwach essigsäuren, natriumperchlorathaltigen Lösung im Exsikkator gewonnen, anschließend wurde der kristalline Rückstand mit Wasser gewaschen. Bei einem auf diese Weise hergestellten asche-freien Rohprodukt erhielten wir eine genaue Analyse für die Summenformel C₁₉H₂₂O₂N₂·HClO₄. Beim Umkristallisieren aus Wasser-Aceton fügten wir der Lösung des Salzes keine Perchlorationen zu, deshalb hydrolysierte das Perchlorat bereits etwas. Jedenfalls weicht der C-Wert des zweimal umkristallisierten Salzes um 3 % nach oben vom berechneten Wert ab.

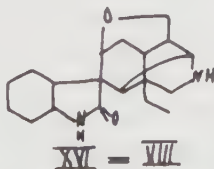
Im Gegensatz zu diesem Ergebnis beobachtete Marion an dem Perchlorat seiner aus Dihydrogelsemin und Bromcyan und anschließendem Verseifen mit Salzsäure hergestellten secundären Base eine Erniedrigung des C-Wertes. Er führt diese auf Verspritzen des Perchlorates während der Analyse zurück²⁰⁾.

Das Nitrosamin der secundären Base fällt beim Zugabe von

Natriumnitrit zur essigsauren Lösung als amorpher, sandfarbener Niederschlag aus. Eine Probe auf Nitrit ist in der Kälte negativ; wird die Substanz jedoch mit etwas konzentrierter Salzsäure erwärmt, so färbt sich eine Lösung von α -Naphthylamin und Sulfanilsäure sofort rot²¹⁾. Die Analyse des Nitrosamins zeigt die Anwesenheit von 3 Stickstoffatomen an.

Bei der katalytischen Hydrierung der sekundären Base in 1/2n Salzsäure wurden 6H aufgenommen. Nach der Molekulargewichtsbestimmung ist das Hydrierungsprodukt monomolekular (Chloroform 343). Das ist hervorzuheben, da die Analysenwerte, ebenso wie beim Oktahydroprodukt der Desmethyldehydrobase (II), nur dann auf die Formel $C_{19}H_{28}O_2N_2$ stimmen, wenn man ein halbes Mol Wasser addiert. Höher als 100° konnte nicht getrocknet werden, da die Substanz sich beim Erhitzen ab 115° dunkler färbt. Auch beim Umkristallisieren aus Essigester wird der gut kristalline Stoff manchmal etwas dunkler. Die Ottoreaktion ist negativ, ein Test auf sekundäre Amine (Feigl) positiv. Das IR-Spektrum ist, wie erwähnt, deckungsgleich mit dem Oktahydroprodukt der Desmethyldehydrobase.

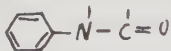
Beide Stoffe besitzen die gleiche Konstitution:



Das sekundäre Amin kann mit Acetanhydrid und Pyridin in einen Stoff überführt werden, der sich aus schwefelsaurer Lösung mit Chloroform ausschütteln läßt. Die amorphe Substanz wird in Benzol über Aluminiumoxyd (Brockmann) filtriert, doch kristallisiert sie auch dann nicht. Sie zeigt keine Reaktion auf sekundäre Amine mehr. Im Dünnschichtchromatogramm ist das Produkt zwar nicht einheitlich, doch ist die Menge eines Nebenbestands gering. Die Analyse stimmt weitgehend auf die Formel $C_{21}H_{24}O_4N_2$. Das Molgewicht ist 438 (Chloroform).

Das IR-Spektrum des Produkts zeigt eine neue, auffallend kurzwellige Carbonylfrequenz bei 1764 K.

Nach der Analyse ist in dem Molekül ein Sauerstoffatom mehr enthalten, als dem Acetylwert entspricht, wenn man die Einführung von einer Acetylgruppe in das Molekül der Berechnung zu Grunde legt. Die Acetylbestimmung ergibt jedoch statt der berechneten 11,65 % nur 5,04 %. Offenbar sind bei der Acetylierung der sekundären Base tiefergreifende Veränderungen im Molekül eingetreten. Vielleicht spielt das Pyridin bei der Reaktion eine Rolle, da wir ohne Pyridin keine Umsetzung bekommen konnten. Die positive Ottoreaktion spricht für das Vorhandensein der Teilstruktur



Des neutralen Charakters we-

gen muß N_b amidartig neutralisiert sein. Die Bande bei 1764 K im IR-Spektrum deutet daraufhin, daß N_a in irgendeiner Form an der Reaktion beteiligt ist.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß auch Gelsemin ein Acetylderivat bildet, allerdings nur unter sehr energischen Bedingungen (Acetylchlorid und Eisen(III)chlorid)¹⁶⁾. Dieses an N_a acetylierte Produkt ist sehr unbeständig und spaltet den Acetylrest bereits beim Filtrieren über Aluminiumoxyd unter Rückbildung von Gelsemin ab. Auch in unserem Fall könnte durch das Filtrieren über Aluminiumoxyd ein Teil einer eventuell an N_a befindlichen Acetylgruppe abgespalten worden sein, doch müßte N_b dann auf andere Weise als durch Acetylierung neutralisiert worden sein, z. B. durch Bildung eines Lactams. Die Acetylbestimmung müßte andernfalls, also bei Acetylierung von N_a und N_b , einen Wert ergeben, der noch über dem für ein Acetyl berechneten liegt. Wir fanden aber nur knapp die Hälfte des für eine Acetylgruppe berechneten Wertes.

Ebensowenig wie die Acetylierung führt auch die Formylierung zu einem einheitlichen Produkt. Diese versuchten wir nach mehreren Methoden²²⁾:

1. Mit Ameisensäure, 2. Ameisensäure und Acetanhydrid, 3. Formylfluorid, 4. Chloral, 5. Formamid.

Bei allen Versuchen entstanden Neutralstoffe, die sich mit Chloroform aus schwefelsaurer Lösung ausschütteln ließen, die aber nicht kristallisierten und sich später im Dünnschichtchromatogramm in allen Fällen als uneinheitlich erwiesen.

Mit Ameisensäure setzten sich nur etwa 10 % der eingesetzten Base zu einem amorphen Produkt um. Im Dünnschichtchromatogramm zeigte dieses 2 Flecke, von denen der eine am Startpunkt blieb, der andere einen R_F von 0,79 hatte, (N-Formylderivat R_F 0,79).

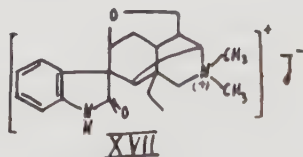
Mit Ameisensäure und Acetanhydrid setzten sich 70 % der sekundären Base um; das entstandene Salz splitterte wieder in 2 Stoffe mit den R_F -Werten 0,0 und 0,79 auf. Mit Formylfluorid setzten sich 4 % zu einem gleichen Stoffgemisch um. Mit Chloral betrug die Ausbeute 51 %; neben den beiden Stoffen mit den R_F -Werten 0,0 und 0,79 entstand ein weiterer mit dem R_F 0,84. Mit Formamid erhielten wir eine Ausbeute von 63 %. Im Dünnschichtchromatogramm spaltete sich das amorphe, neutrale Produkt in 3 Flecke mit den R_F -Werten 0,0, 0,25 und 0,79 auf. Das Gemisch ließ sich unter den gleichen Bedingungen wie das N-Formylderivat (X) sublimieren. (Ob auch die nach den anderen Methoden erhaltenen Neutralstoffe zu sublimieren sind, wurde nicht nachgeprüft.) Nach der Sublimation erhielten wir eine farblose amorphe Substanz vom R_F 0,79. Die Analyse ergab eine Summenformel $C_{20}H_{22}O_4N_2$. Ein Produkt gleicher Summenformel erhielten wir in einem Fall bei der Sublimation des N-Formylderivates aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin (X) (s. o.). Dieser Versuch war allerdings nicht reproduzierbar. Die IR-Spektren des sublimierten N-Formylderivates und des sublimierten Formamidproduktes sind praktisch gleich. Bei 1656-1665 K zeigen beiden eine der Formylgruppe zuzuschreibende Bande. Eine Erklärung für den 4. Sauerstoff können wir nicht geben.

Ähnliche Schwierigkeiten wie bei der Acetylierung und der Formylierung begegneten wir bei der Methylierung des Desmethyldihydrogelsemins. Aus der sekundären Base entstand mit Diazomethan in Methanol-Äther in einer Ausbeute von 10 % eine basische amorphe Substanz, die sowohl mit Zitronensäure und Acetanhydrid (Test auf tertiäre Amine) wie auch mit Nitroprussid und Acetaldehyd (Test auf sekundäre Amine) reagierte, also ein Gemisch aus sekundärem und tertiärem Amin war. Ein Teil der Ausgangssubstanz blieb offenbar unumgesetzt. 70 % der eingesetzten Menge des sekundären Amins bildete einen Neutralstoff, der sich mit Chloroform und Schwefelsäure abtrennen ließ. Die absoluten Mengen an dem Neutralstoff waren aber zu gering, um

ihn zu kristallisieren.

Mit Formaldehyd und Ameisensäure nach Leukart-Wallach²³⁾ reagierte die secundäre Base zwar, aber ein definiertes Produkt war ebenfalls nicht zu bekommen.

Mit Methyljodid in Aceton bildete Desmethyldihydrogelsemin bereits nach kurzem Kochen einen Niederschlag, der nach dem IR-Spektrum praktisch identisch mit einem aus Dihydrogelsemin analog hergestellten Methojodid ist (Intensitätsunterschied bei 3350 K)²⁰⁾. Das nach der Vorschrift von Marion hergestellte Methojodid der secundären Base²⁰⁾ und des Dihydrogelsemins besitzt folgende Konstitution:



Wird die secundäre Base nicht in Aceton sondern in Methanol mit Methyljodid gekocht, so bleibt ein Teil des Amins unumgesetzt; ein Teil geht in einen Neutralstoff über, der nach dem IR-Spektrum dem Neutralstoff aus Diazomethan und secundärer Base (in Methanol-Äther) zwar nicht gleich, aber doch sehr ähnlich ist. Vermutlich sind die Unterschiede zwischen den beiden Neutralstoffen auf Verunreinigung zurückzuführen.

Mit Methanol setzte sich die secundäre Base auch dann nicht zum Methojodid (XVII) um, wenn man im Einschlußrohr mit Methanol und Methyljodid bei höheren Temperaturen (100°) arbeitete. Dabei wurde lediglich die Ausbeute an Neutralstoff erhöht. Es blieb dabei stets etwas secundäre Base unumgesetzt (Feigl-Test). Die Basenfraktionen dieser mit Methanol und Methyljodid hergestellten Ansätze zeigten im Dünnschichtchromatogramm Flecke, die die gleichen R_F -Werte hatten, wie Dihydrogelsemin und Desmethyldihydrogelsemin. Feigl-Teste auf secundäre und tertiäre Amine waren positiv. Das secundäre Amin kann gewonnen werden, wenn man das amorphe Basengemisch mit Essigester oder Aceton durchreibt. Die Desmethylbase bleibt dabei zurück; die den positiven Test auf tertiäre Amine verursachende Beimengungen

gehen in die Mutterlauge.

Der Neutralstoff aus der secundären Base und Methyljodid in Methanol kristallisiert nicht. Die Beilsteinprobe ist positiv. Man kann aus den Analysenwerten eine annähernd mit den berechneten Werten übereinstimmende Formel aufstellen, wenn man annimmt, daß ein halbes Atom Jod im Molekül enthalten ist. Die Summenformel lautet dann: $C_{21}H_{26}O_3N_2 \cdot 1/2 J$. Tatsächlich wissen wir jedoch nicht, um was für eine Verbindung es sich bei dem Neutralstoff handelt.

Da aus secundärer Base mit Methyljodid in Aceton das gleiche Methojodid erhalten wurde wie aus Dihydrogelsemin, in Methanol dagegen neben Ausgangsamin ein Neutralstoff, mußte das Lösungsmittel eine entscheidende Rolle bei den verschieden verlaufenden Umsetzungen spielen. Um diese Annahme zu überprüfen, wurde secundäre Base mit Methyljodid in Aceton und Methanol gekocht. Es entstand ein Gemisch, das sowohl Methojodid, als auch Neutralstoff neben Ausgangsamin enthielt (Nachweis durch Dünnschichtchromatographie).

Da auch bei der Umsetzung von Desmethyldihydrogelsemin mit Diazomethan in Methanol (+ Äther) gearbeitet wurde und der entstandene Neutralstoff dem aus der secundären Base mit Methyljodid in Methanol hergestellten neutralen Produkt ähnlich (vielleicht gleich) ist, kann man annehmen, daß der erste Schritt der beiden Reaktionen der gleiche ist. Wahrscheinlich wird zuerst N_b quarterniert. Anschließend wird durch das Methanol, vielleicht auch durch dessen Wassergehalt (das Methanol wurde destilliert, enthält also nicht mehr als 1 % Wasser) eine An- und Umlagerung, vielleicht im Sinne einer Disproportionierung, zu einem im Bereich von N_b neutralisierten Stoff, also zu einem Amid oder Lactam bewirkt. Dabei wird offenbar etwas secundäre Base zurückgebildet.

Wenn die Struktur unseres Desmethyldihydrogelsemins richtig ist, dann muß diese Base auch durch Entmethylierung von Dihydrogelsemin nach anderen Methoden als der Verseifung des Formylderivates zu gewinnen sein. In der Tat konnten wir in glatter Reaktion aus Dihydrogelsemin mit Wasserstoffsuperoxyd eine mit unserem Desmethyldihydrogelsemin (XV) identische secundäre

Base herstellen und damit deren Konstitution auf einem völlig anderen Weg sicher stellen. Überdies erhielten wir bei dieser Reaktion einen Neutralstoff, der mit dem N-Methylactam identisch ist und konnten so auch die Konstitution dieses Stoffes stützen.

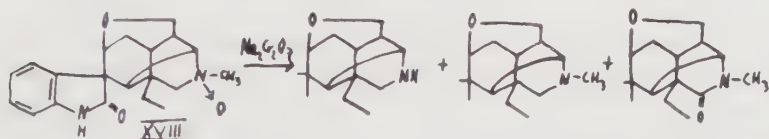
Wenn man Dihydrogelsemin mit Wasserstoffsuperoxyd (30 %) übergießt, löst es sich bereits nach wenigen Minuten (Aminoxydbildung). Der Abdampfrückstand wurde durch eine in der Wärme positive Jodstärkereaktion, den negativen Ausfall der Feigl-Teste auf sekundäre und tertiäre Amine und durch die gute Wasserlöslichkeit charakterisiert. Das amorphe Aminoxyd lagert sich (nach Zerstörung des Wasserstoffsuperoxyds mit Braunstein) in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumbichromat in wässriger Lösung bereits nach 20-minütigem Kochen im Wasserbad in einer im einzelnen ungeklärten Reaktion unter Entmethylierung des Aminoxyds in die nor-Base des Dihydrogelsemins um. Neben dieser Base entsteht ein Neutralstoff und ein tertiäres Amin. Letzteres konnte durch IR-Spektrum, Perogramm, Dünnschichtchromatogramm und Feigl-Test auf tertiäre Amine als Dihydrogelsemin identifiziert werden.

Die nor-Base gibt einen positiven Feigl-Test auf sekundäre Amine, hat im Dünnschichtchromatogramm den gleichen R_F -Wert (0,47) wie Desmethyldihydrogelsemin (XV) und zeigt ein IR-Spektrum, das mit dem unserer sekundären Base (XV) vollkommen identisch ist.

Der bei der Umlagerung des Aminoxyds mit Bichromat entstehende Neutralstoff besitzt im Dünnschichtchromatogramm den gleichen R_F -Wert (0,79) wie das N-Methylactam (XII). Der neutrale Charakter ergibt sich aus der Löslichkeit in Chloroform in Gegenwart von Schwefelsäure. Der Stoff kristallisiert zwar nicht (auch beim Animpfen mit N-Methylactam nicht), aber sowohl seine Einheitlichkeit im Dünnschichtchromatogramm wie sein gut aufgelöstes IR-Spektrum deuten darauf hin, daß er bereits sehr rein ist. Das IR-Spektrum ist bis auf einen Intensitätsunterschied bei 3390 K identisch mit dem Spektrum des N-Methylactams.

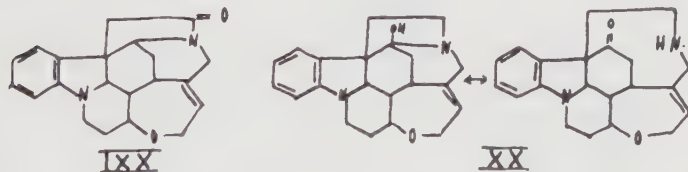
Das Aminoxyd des Dihydrogelsemins hat sich also in sekundäre Base, N-Methylactam und Dihydrogelsemin umgelagert. Letzteres

ist nicht etwa vor der Umlagerung bereits vorhanden gewesen, da das Aminoxyd vollkommen wasserlöslich war, Dihydrogelsemin in Wasser dagegen vollständig unlöslich ist.



Wir sehen in diesem Ergebnis nicht nur einen Beweis für die Konstitution unserer sekundären Base, sondern auch eine Stütze für die Struktur unseres N-Methylactams.

Eine ähnliche Umlagerung mit Kaliumbichromat^{24) 25)} wie in unserem Fall ist vom Aminoxyd des Strychnins bekannt. Aus diesem entsteht Pseudostrychnin (XX) und als Nebenprodukt (Disproportionierung des Aminoxyds, 33 % Ausbeute) das nebenstehende Lactam (IXX).



Wenn man Dihydrogelsemin mit Wasserstoffsuperoxyd geringerer Konzentration als 30-prozentig, nämlich 3-6-prozentigem übergießt, löst sich das Alkaloid in der Kälte ebenfalls schon nach kurzer Zeit (nach etwa 10 Minuten) und es entsteht offenbar wieder ein gut wasserlösliches Aminoxyd. Dieses lagert sich jedoch bereits bei Zimmertemperatur in ein Gemisch von 5-6 Stoffen um, wenn man es in der wasserstoffsuperoxydhaltigen Lösung 2-3 Tage stehen läßt. Beim Kochen von Dihydrogelsemin mit 3-prozentigem Wasserstoffsuperoxyd lagert sich das primär entstandene Aminoxyd bereits nach wenigen Minuten in ein Gemisch von etwa 10 Stoffen um. Im Pherogramm (pH 6,5) wandern bis auf einen alle Stoffe zur Kathode, sind also basisch. Drei dieser Bestandteile des aus dem Aminoxyd entstandenen Gemisches werden durch Eluieren der entsprechenden Zonen des Pherogramms mit Methanol

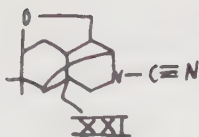
isoliert. Die am wenigsten basische Substanz gibt in der Wärme eine positive Jodstärkereaktion. Da diese in der Kälte negativ ist, also kein Hydroperoxyd vorliegt, handelt es sich bei dem Produkt offenbar um ein Aminoxyd (vermutlich nicht umgelagertes Ausgangsaminooxyd). Die beiden anderen aus dem Pherogramm eluierten Substanzen sind keine Aminoxyde. Im IR-Spektrum sind beide Stoffe sehr ähnlich. Vom IR-Spektrum des Dihydrogelsemins unterscheiden sie sich vor allem durch das Fehlen zweier Banden bei 1408 und 1570 K.

Das aus Dihydrogelsemin mit Wasserstoffsuperoxyd durch Kochen im Wasserbad erhaltene Gemisch reagiert sowohl mit Acetanhydrid und Zitronensäure (Test auf tertiäre Amine) wie auch mit Nitroprussid und Acetaldehyd (Test auf sekundäre Amine). Diese Farbreaktionen zeigen, daß sich das Aminoxyd bereits in wäßriger Lösung wenigstens teilweise in ein sekundäres Amin umlagert. Der Vergleich dieser Reaktion mit der durch Bichromat bewirkten Umlagerung des Aminoxyds (Entstehung von Dihydrogelsemin neben sekundärer Base und Neutralstoff) läßt vermuten, daß auch in diesem Fall neben der sekundären Base Dihydrogelsemin und ein Neutralstoff entstanden ist. Letzterer würde dann die im Pherogramm beobachtete nicht wandernde Zone ergeben, eventuell vorhandenes Dihydrogelsemin könnte sich in dem positiven Farbttest auf tertiäre Amine verraten.

Normalerweise lagern sich Aminoxyde in wäßriger Lösung ohne Katalysator nicht um. In unserem Fall spielt das nicht zerstörte Wasserstoffsuperoxyd offenbar die Rolle eines solchen Katalysators.

Entmethylierungsversuche von Dihydrogelsemin mit Salpetersäure²⁶⁾ und mit Hydrozimsäure²⁷⁾ führten zu keinem definierten Produkt.

Beim Kochen von Gelsemin mit Bromcyan und anschließender Verseifung mit Salzsäure erhielten Marion und Mitarbeiter²⁰⁾ ein nor-Gelsemin, das sie hydrierten. Sie erhielten dabei das gleiche nor-Dihydrogelsemin, das direkt aus Dihydrogelsemin mit Bromcyan entstand. Das in der ersten Reaktionsstufe gebildete Nitril ist bereits an N_b entmethyliert.



Der Schmelzpunkt des Nitrils wird mit 268,5-271° angegeben, die Kristallform aus Methanol mit Nadeln. Die Analysenwerte stimmen gut auf die Formel $C_{20}H_{21}O_2N_3$. Allerdings ist eine N-Methylbestimmung positiv: Ber.: 4,3 % für 1 N-Methyl, gef.: 1,36 % und 1,28 %. Nach Ansicht der Autoren enthält das Molekül jedoch kein N-Methyl mehr. Durch Vergleich dieses Ergebnisses mit unseren N-Methylbestimmungen der Desmethyldehydrobase und den dabei gewonnenen Erkenntnissen über die Irrealität vieler N-Methylbestimmungen (s. o.), können wir diese Annahme bestätigen.

Marion kochte das Nitril 96 Stunden mit konzentrierter Salzsäure und erhielt in fast quantitativer Ausbeute ein sekundäres Amin $C_{19}H_{22}O_2N_2$. Er stellte u. a. ein Pikrat und ein Perchlorat der Base her und methylierte diese mit Methyljodid in Aceton. Dabei erhielt er ein Methojodid, das identisch mit einem aus Dihydrogelsemin hergestellten Methojodid ist. Er formuliert sein Amin als Desmethyl-dihydrogelsemin, teilt ihm also die gleiche Konstitution zu, wie sie unsere sekundäre Base besitzt. Über die Entstehung weiterer Stoffe als der genannten Base aus dem Nitril schreibt Marion nichts.

Vor Marion stellten bereits Jones und Stevens²⁸⁾ dieses sekundäre Amin her. Stevens arbeitete in Äther mit Bromcyan und kochte das Nitril nur 8 Stunden mit Salzsäure. Die entstandene sekundäre Base charakterisierte er als Pikrat.

Wir arbeiteten beide Versuche nach, erhielten jedoch etwas abweichende Ergebnisse.

Zuerst setzten wir Dihydrogelsemin mit Bromcyan nach der Vorschrift von Stevens in Äther um und kochten den entstandenen Stoff ohne weitere Reinigung 8 Stunden mit konzentrierter Salzsäure. Die Stoffe wurden mit Schwefelsäure und Chloroform in eine Neutralstoff- und eine Basenfraktion zerlegt und die Fraktion dann chromatographisch über Aluminiumoxyd weiter getrennt.

Wir erhielten neben Dihydrogelsemin ein secundäres Amin und 2 Neutralstoffe. Das Dihydrogelsemin wurde durch IR, Analyse und Dünnschichtchromatographie identifiziert. Die zweite Base besitzt im Dünnschichtchromatogramm den gleichen R_F -Wert wie unser Desmethyldihydrogelsemin und gibt einen positiven Feigl-Test auf secundäre Amine. Die absolute Menge an diesem Stoff war so gering, daß er nicht kristallisiert werden konnte. Das IR-Spektrum weicht infolgedessen recht stark von dem der reinen Base ab. Trotzdem ist die Ähnlichkeit beider Spektren groß, aber die Beweiskraft dieses Vergleichs bleibt natürlich etwas fragwürdig. Immerhin läßt der gleiche R_F -Wert der aus Bromcyan und der aus dem N-Formylderivat der Permanganatoxydation erhaltenen secundären Base die Identität beider Basen als sehr wahrscheinlich erscheinen.

Der erste der beiden Neutralstoffe zeigt im Dünnschichtchromatogramm einen R_F -Wert 0,79. Das Produkt kristallisiert sehr gut. Das IR-Spektrum weist eine Bande bei 2198 K auf, die als einer Nitrilgruppe zugehörig gewertet werden muß. Es handelt sich also bei dem Neutralstoff um durch Salzsäure nicht verseiftes Ausgangsnitril. Allerdings stimmt die Analyse nicht gut mit den berechneten Werten überein. Deswegen wurde nochmals Dihydrogelsemin mit Bromcyan umgesetzt, das entstandene Nitril jedoch isoliert und umkristallisiert und nicht schon vorher wie oben mit Salzsäure gekocht. Die Analysenwerte des nun erhaltenen Produktes stimmen gut auf die Summenformel $C_{20}H_{21}C_2N_3$. Das IR-Spektrum des ebenfalls sehr gut kristallinen Stoffes ist deckungsgleich mit dem des Nitrils, das aus jenem 8 Stunden mit Salzsäure gekochten Ansatz zurückisoliert wurde.

Der zweite der aus dem mit Salzsäure acht Stunden erhitzten Nitril entstandene Neutralstoff kristallisiert nur schlecht. Die Ausbeute beträgt 29,5 %, bezogen auf das eingesetzte Dihydrogelsemin. Aus den Analysenwerten kann man eine Formel $C_{22}H_{27}O_4N_3$ berechnen. Der Stoff gibt keine Reaktion auf secundäre Amine, die Beilsteinprobe ist negativ. Mit konzentrierter Salzsäure wird er zuerst rot; beim mehrstündigem Kochen verschwindet die Farbe jedoch nach einiger Zeit. Ein secundäres Amin ist in dem Reaktionsprodukt nicht nachweisbar, es sind nur einige im Dünnschichtchromatogramm nicht wandernde Zersetzungsprodukte entstanden.

Das IR-Spektrum dieses Neutralstoffes besitzt im Bereich von 2200 K keine Nitrilbande. Eine Absorption bei 1640 K spricht dafür, daß die Substanz eine Amidgruppe enthält.

Obwohl das Produkt aus dem Nitril durch Kochen mit Salzsäure gebildet wird, scheint nicht nur eine Verseifung der $C\equiv N$ -Gruppe zur Amidgruppe eingetreten zu sein, sondern es sind wohl außerdem tiefergreifende Änderungen bisher ungeklärter Art in der Molekülstruktur erfolgt. Andernfalls hätte beim nochmaligen Kochen mit Salzsäure das entsprechende sekundäre Amin entstehen müssen.

Während wir nach der Vorschrift von Jones und Stevens das Nitril 8 Stunden mit Salzsäure kochten, verseifte Marion durch 96-stündiges Kochen. Beim Nacharbeiten dieser Versuchsvorschrift erhielten wir eine intensive rote Lösung, die im Vakuum zur Trockne gebracht und mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. Eine geringe Menge eines dabei erhaltenen Neutralstoffgemisches (7,73 %) zeigt die R_F -Werte 0,4 und 0,8. Nach Alkalischemachen kann ein sekundäres Amin mit Chloroform extrahiert werden.

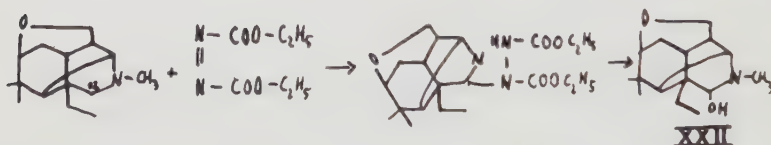
Die so von den Neutralstoffen und der sekundären Base befreite Lösung wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und im Vakuum zur Trockne gebracht. Der rote Rückstand löst sich teilweise gelb in absolutem Äther, der größte Teil bleibt jedoch zurück. Das rote Produkt löst sich gut in Wasser und in Methanol, es enthält jedoch viel anorganischen Rückstand. Die wäßrige saure Lösung wird mit schwefliger Säure entfärbt, mit Wasserstoffsuperoxyd kommt die Farbe wieder, jedoch ist sie dann nicht lange beständig. Offenbar wird der Farbstoff oxydiert. Mit Natronlauge wird die rote Lösung entfärbt, beim Ansäuern mit Mineralsäure wird jene sofort wieder rot. Im neutralen pH-Bereich bildet sich in Gegenwart von Perchlorsäure eine intensiv blaue Farbe. In alkalischer Lösung fällt der Farbstoff offenbar als Natriumsalz aus. Eine allerdings sehr ungenau und mit einer sehr geringen Menge durchgeführte pK-Bestimmung ergab die Wert 8,79 und 5,19. Das IR-Spektrum gibt nur wenig Hinweise auf die Konstitution dieses besonders im Zusammenhang mit den roten Färbungen vieler Gelseminderivate mit konzentrierten Säuren interessierenden Produktes. Es scheint sowohl eine Oxindolgruppe als auch eine Amidgruppe zu enthalten, der aromatische Teil des Mole-

küls ist wahrscheinlich nicht verändert. Die pK-Bestimmung weist auf eine Aminosäure hin.

Die Versuche von Marion und Stevens führten also auch bei uns zu einem sekundären Amin, das wir allerdings nur in einer Ausbeute von etwa 2 % und zwar amorph erhielten. Neben dem Amin entstanden andere Umsetzungsprodukte ungeklärter Struktur. Es muß allerdings hervorgehoben werden, daß die von uns eingesetzten Versuchsmengen um eine Zehnerpotenz geringer waren als bei den genannten Autoren.

Wie bereits erwähnt, erhielten wir nach der Vorschrift von Marion und Mitarbeiter¹⁸⁾ aus Dihydrogelsemin mit Azodicarbon- ester und anschließender Chromsäureoxydation nicht die gleichen Produkte wie die kanadischen Autoren.

Dihydrogelsemin wird in Aceton-Methanol mit Azodicarbonester versetzt. Nach 2 1/2 Stunden wird mit konzentrierter Salzsäure Hydrazo-dicarbonester abgespalten; es entsteht eine Pseudobase.



Diese Pseudobase soll nach Angaben Marions unbeständig sein und wird daher sofort mit Methanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat veräthert. Sowohl der Äther, als auch die amorphe Pseudobase selbst werden mit Chromtrioxyd in Eisessig zu dem gleichen Lactam oxydiert. Wir setzen Dihydrogelsemin nach dieser Vorschrift in Aceton und Methanol mit Azodicarbonester um und kochten dann mit konzentrierter Salzsäure. Die Lösung wurde dabei intensiv rot. Dann machten wir mit 2n Natronlauge alkalisch und schüttelten mit Chloroform aus. Die Ausbeute an einem gelben Harz betrug 21 % des eingesetzten Dihydrogelsemins. Die im Pherogramm bei pH 6,5 nicht wandernde Substanz wurde über Aluminiumoxyd chromatographiert; es wurden mit Benzol 2,2 % eines tertiären Amins isoliert (Feigl-Test), das ein anderes IR-Spektrum als Dihydrogelsemin zeigt. Weiterhin wurde aus der Aluminiumoxydsäule mit Äther ein farbloser Stoff eluiert, der ebenfalls mit Zitronensäure und Acetanhydrid reagiert und aus

Äther kristallisiert. Die Analyse ergibt die Anwesenheit von 4 Stickstoffatomen, es läßt sich jedoch nur eine Formel $C_{12}H_{24}O_8N_4$ berechnen, das wäre aber die gleiche Summenformel wie 2 Azodicarbonester. Die Analyse enthielt allerdings Rückstand (0,5 bzw. 2,5 %).

Die positive Ottoreaktion spricht dafür, daß ein Gelseminderivat vorliegt. Das IR-Spektrum ist allerdings erheblich gegenüber dem der anderen Dihydrogelseminderivate verändert.

Es gelang uns also ebenso wenig wie Marion, die Pseudobase in definierter Form zu isolieren. Deswegen verätherten wir das Rohprodukt (gewonnen aus Dihydrogelsemin mit Azodicarbonester und anschließender Verseifung mit Salzsäure) durch Stehenlassen in Methanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat. Die Ausbeute an dem entstandenen kristallinen Pseudobasenmethyläther betrug 33 %. Der Schmelzpunkt von $242-49^{\circ}$ liegt tiefer als der von Marion für seinen Äther angegebene ($262-64^{\circ}$), offenbar war unser Produkt weniger rein.

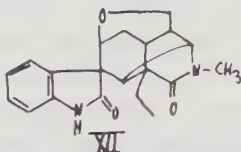
Anschließend wurde der Pseudobasenmethyläther mit Chromtrioxyd in Eisessig 18 Stunden gekocht. Dann wurde mit Wasser verdünnt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Ausbeute an einem gelben Harz betrug 50 % der eingesetzten Substanz. Der erhaltene Stoff bestand aus einem basischen und einem neutralen Anteil, beide wurden mit Chloroform und Schwefelsäure getrennt.

Die basische Fraktion kristallisierte mit Essigester. Im Dünnschichtchromatogramm trennte sie sich trotzdem, und zwar in einen Hauptstoff (R_F 0,7) und zwei Nebenbestandteile (R_F 0,3 und 0,8). Die Ausbeute betrug bei verschiedenen Ansätzen 10 %, 15 %, 16,3 %. Es lag ein tertiäres Amin vor (Feigl-Test), die Ottoreaktion war positiv. Die Analyse stimmt auf eine Formel $C_{21}H_{26}O_3N_2$, der Summenformel für den Pseudobasenmethyläther, jedoch liegt dieser nicht vor, da kein Methoxyl gefunden wurde.

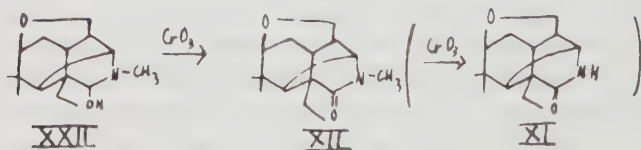
Der neutrale Anteil liefert, wie bereits geschildert, ein IR-Spektrum, das mit dem Spektrum des mit Salzsäure behandelten Neutralstoffgemisches aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin identisch zu sein scheint. Im Dünnschichtchromatogramm trennt sich das Gemisch aus der Chromsäureoxydation in 2 Stoffe,

R_F 0,4 und 0,79. Die Ausbeute beträgt 10 %, 38,3 % und 40 % der eingesetzten Mengen an Pseudobasenmethyläther. Die Substanz kristallisiert mit Methanol in winzigen Nadeln. Leider waren die erhaltenen Mengen zu gering, um mehrfach umkristallisieren zu können. Wir können unseren Stoff also nicht unmittelbar mit dem von Marion vergleichen, da dessen Produkt gut kristallin war. Das IR-Spektrum des N-Methylactams (in KBr) ist dem der Marionschen Substanz (in Nujol) sehr ähnlich.

Marion gab seinem Stoff die folgende, mit unserem N-Methylactam identische Konstitution:



Der bei unserer Chromtrioxydoxydation entstandene Nebenbestandteil besitzt den gleichen R_F -Wert wie unser N-Desmethylactam (0,4). Es ist denkbar, daß der Nebenbestandteil mit diesem identisch ist. Der Stoff könnte aus der Pseudobase bzw. ihrem Methyläther nach erfolgter Oxydation der Sauerstofffunktion an C 12 zum Lactamsauerstoff durch weitere Oxydation der an N_b befindlichen Methylgruppe zu CO₂ und NH entstanden sein. Eine eventuell als Zwischenstufe entstandene Formylgruppe würde durch die Säure natürlich sofort verseift werden.



Allgemeine Reaktionen von Gelsemin und Dihydrogelsemin

Gelsemin bildet ein Perchlorat und zwar sowohl mit Perchlorsäure wie auch mit Natriumperchlorat in essigsaurer Lösung. Das Perchlorat fällt zuerst harzig aus und bildet nach längerem Reiben farblose Prismen. Die Ausbeute beträgt 86 %.

Das Perchlorat aus Dihydrogelsemin ist nur in einer Ausbeute

von 45 % erhältlich, da es recht gut wasserlöslich ist. Es fällt beim Zugabe von Perchlorsäure sofort kristallin aus.

Anscheinend bilden Gelsemin und Dihydrogelsemin beim Aufbewahren mit dem CO_2 der Luft ein Carbonat. Jedenfalls lösen sich die mit Kristallaceton kristallisierten Alkaloide nach längerem Liegen an der Luft nur sehr schlecht in heißem Aceton, mit Chloroform (DAB) bilden sie eine trübe Lösung. Die reinen Basen lösen sich dagegen sowohl in Aceton wie in Chloroform glatt. Erst wenn man die trübe Chloroformlösung stark mit Natronlauge schüttelt, wird diese klar. Offenbar wird durch das Alkali ein Salz des Dihydrogelsemins bzw. des Gelsemins zerlegt. Besonders auffällig ist die Schwerlöslichkeit der längere Zeit an der Luft aufbewahrten, dann bei 110° getrockneten Alkaloide in deuteriertem Chloroform. Die Beilsteinprobe dieser Produkte ist negativ. Die IR-Spektren zeigen keinen Unterschied gegenüber den Spektren von mit Alkali geschüttelten und in Aceton glatt löslichen Basen. Wahrscheinlich hat sich immer nur ein kleiner Prozentsatz der Substanzen zu den Salzen umgesetzt. Wir vermuten, daß Gelsemin und Dihydrogelsemin mit dem CO_2 der Luft unter Carbonatbildung reagieren.

Gelsemin bildet beim Kochen mit Quecksilberacetat und wasserfreiem Natriumacetat nach 8 Stunden nur geringe Spuren von basischen Stoffen, der größte Teil verändert sich nicht (Pherogramm).

Beim Kochen mit Silberacetat scheidet Gelsemin kein Silber ab, nach dem Pherogramm ist keine Veränderung eingetreten.

Permanganatoxydation von Gelsemin

In der Literatur wurde bisher keine Oxydation von Gelsemin mit Kaliumpermanganat beschrieben, die zu definierten Umsetzungsprodukten geführt hätte. Auch²⁹⁾ uns gelang es nicht, die Reaktion einheitlich zu lenken. Nach den Ergebnissen der Permanganatoxydation am Dihydrogelsemin ist das jetzt leicht verständlich. Beim Gelsemin werden außer der Vinylgruppe ebenso wie im Dihydrogelsemin die N-Methylgruppe und die N-Methylengruppe (C 12) angegriffen. Es müßten dann, vorausgesetzt die Reaktion verlief genauso wie bei Dihydrogelsemin, mindestens 4 Stoffe

entstehen, nämlich das dem N-Methylactam, dem N-Formylderivat, dem N-Desmethylactam und der Desmethyldehydrobase entsprechende Produkt, zusätzlich an der Vinylgruppe zu COOH oxydiert. Wie S. Rosenberger⁴⁾ zeigen konnte, entstehen aus Gelsemin mit Kaliumpermanganat in Aceton bei Zimmertemperatur mehrere Stoffe (mindestens 3). Bei -15° sollte die Reaktion einheitlicher verlaufen, doch konnte das nicht bestätigt werden. Die schlechte Nachweisbarkeit der erhaltenen Säuren im Dünnschichtchromatogramm und im Pherogramm erschwerte die Arbeit und verhinderte letztlich eine Trennung analog der bei den Dihydrogelseminoxydationsprodukten benutzten Arbeitsweise.

Gelsemin wurde bei -15° mit Kaliumpermanganat in Aceton oxydiert. Nach 4 Tagen wurde das Aceton abgesaugt. Die Säuren bildeten Kaliumsalze und befanden sich im Mangandioxydschlamm. Das Mangandioxyd wurde mit schwefliger Säure gelöst und mit Chloroform ausgeschüttelt, das 15-20 % aufnimmt. Die schwefelsaure Lösung (nach Entfernen von SO_2) wurde stufenweise neutralisiert und wieder mit Chloroform extrahiert. Es konnten jedoch keine nennenswerten Mengen mehr isoliert werden.

Der gelbgefärbte Rückstand der Chloroformlösungen trennte sich im Dünnschichtchromatogramm in 3 Stoffe, die sich jedoch bei der weiteren Untersuchung als uneinheitlich herausstellten. Ein Hauptbestandteil spaltete auf Zellulose mit Chloroform und Ameisensäure als Laufmittel in 5-6 Flecke auf. (Prinzipiell kann man natürlich auch die Ameisensäure für diese Aufsplitterung verantwortlich machen, doch stand uns kein geeigneteres Laufmittel zur Verfügung.)

Die Acetonlösung enthielt nach der Abtrennung des Braunsteins noch gelöstes Kaliumpermanganat, sie wurde bei Zimmertemperatur bis zur Entfärbung (5 Tage) stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rückstand mit Methanol ausgekocht. Es wurden nochmals 10 % alkaloidhaltiger Substanz, bezogen auf die eingesetzte Gelseminmenge, erhalten. Im Chromatogramm erschien der Stoff weitgehend einheitlich, doch blieb er amorph. Eine pK-Bestimmung ergab die Werte 5,7 und 8,2. Es handelte sich also wahrscheinlich um eine Aminosäure.

Eine Bromierung der Oxydationsprodukte versprach eine bequemere

Aufarbeitung, da die wasserlöslichen Säuren dadurch unlöslich gemacht wurden. Die nach der Permanganatoxydation von Gelsemin durch Aufnehmen des Mangandioxydschlammes mit schwefliger Säure erhaltene Lösung wurde im Vakuum etwas eingeengt (Entfernung von SO_2) und mit Bromwasser versetzt. Mit Schwefliger Säure wurde überschüssiges Brom reduziert. Der inzwischen gebildete farblose, pulvrige Stoff, bei dessen Bildung vier Äquivalente Brom verbraucht worden waren (S. Rosenberger) gibt ein Pikrat, ein Perchlorat und ein Jodid. Er besteht aus einer Säure und einem Neutralstoff (Pherogramm, pH 6,5). Die Ausbeuten an dem Neutralstoff liegen zwischen 5,8 und 22 %. Er läßt sich in alkalischer Lösung mit Chloroform von der Säure trennen, die Säure kann nach Ansäuern mit Schwefelsäure ebenfalls mit Chloroform ausgeschüttelt werden. Allerdings sind die Verluste dabei recht groß.

Die beiden bromierten Produkte wurden vermutlich im aromatischen Teil des Moleküls substituiert (IR-Spektrum. Resistenz gegen Alkalien.) Die bromierte Säure zeigt Ansätze zur Kristallisation. Ob sie wirklich einheitlich ist, kann nicht nachgeprüft werden. jedenfalls nicht mit den bisher verwandten Laufmitteln und Absorbentien der Dünnschichtchromatographie. Auf Kieselgur wird mit Methanol ein langes Band von der Auftragsstelle bis zur Front erzeugt, in dem man 3-4 Hauptzonen unterscheiden kann. Das Molegewicht in Methanol ergab 395, in Chloroform 740. Dieser Dimerisationseffekt in unpolaren Lösungsmitteln ist bei Säuren sehr häufig anzutreffen.

N-Methyl wurde bei der Substanz nicht gefunden. Aus den Analysenwerten kann eine Formel $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_2$ errechnet werden. Der Bromwert liegt allerdings etwas zu tief. Bei einem Rohprodukt, (d. h. also Säure + Neutralstoff) ist er dagegen annähernd richtig.

Die Säuretitration ergab nur eine Carboxylgruppe, das Äquivalentgewicht wurde jedoch mit 648 gefunden.

Die bromierte Säure läßt sich mit Diazomethan verestern. Der Methyl-ester kristallisiert jedoch ebensowenig wie die Säure, im Dünnschichtchromatogramm auf Zellulose erscheinen 3 Stoffe. Eine Methoxylbestimmung ergab den Wert 8,38 %, berechnet für 1 Methoxyl sind 6,58 %. Wie bereits erwähnt, können u. U. auch an 2 gebundene Methylgruppen bei der Methoxylbestimmung mit erfaßt werden.

Man könnte den hohen Methoxylwert damit erklären, daß N_a teilweise mitmethyliert wurde.

Mit methanolischer Salzsäure kann die Säure auch verestert werden, doch ist der entstehende Stoff nicht einheitlicher als die freie Säure oder der mit Diazomethan erhaltene Neutralstoff. Der Veresterung überlagert sich eine Reaktion der Carbonsäure mit Salzsäure.

Wenn die bromierte Säure mit Salzsäure gekocht wird, entsteht ein Neutralstoff (Ausbeute 28 bzw. 37 %) und eine Säure. Ob letztere mit der Ausgangssäure identisch ist, wurde nicht untersucht.

Der Neutralstoff zeigt pK-Werte von 5,5 und 8,3, er ist also wahrscheinlich eine Aminosäure. Im Dünnschichtchromatogramm trennt er sich in zwei Stoffe. Ein secundäres Amin konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden (Feigl-Test).

Die Reaktion der bromierten Säure mit Salzsäure entspricht derjenigen des N-Formylderivates mit Salzsäure. Bei diesem entstand die secundäre Base (XV). (Die bromierte Säure zeigt im IR-Spektrum die charakteristische N-Formylbande bei 1650-1667 K.) Wenn in der ursprünglichen "Bromcarbonsäure" eine Formylgruppe vorhanden war, oder eines der Bestandteile der wahrscheinlich uneinheitlichen Säure eine solche enthielt, würde nach der Verseifung dieser Formylgruppe mit Salzsäure N_b basisch werden. Der pK-Wert von 8,3 in dem Neutralstoff spricht für die Richtigkeit dieser Annahme. Die COOH-Gruppe neutralisiert den basischen Stickstoff, so daß das Produkt dann neutral erscheint.

Mit Bromwasserstoffsäure setzt sich die bromierte Säure zu einem wasserlöslichen rotvioletten Farbstoff um. Mit schwefliger Säure wird dieser sofort entfärbt. Offenbar liegt ein ähnlicher Stoff vor, wie aus Dihydrogelsemin mit Bromcyan nach dem Kochen mit Salzsäure entstanden war. Da bei diesem der Ätherring wahrscheinlich nicht angegriffen war, könnte man annehmen, daß er auch bei dem mit Bromwasserstoffsäure entstandenen Produkt intakt geblieben ist.

Die bromierte Säure kann durch Erhitzen im Vakuum nicht decarboxyliert werden. Sie ist bei $5 \cdot 10^{-3}$ mm Hg bis 300° weitgehend stabil, es bilden sich nur geringe Mengen Zersetzungsprodukte. Auch-

beim Erhitzen einer mit Calciumhydroxyd zur Trockne eingedampften Probe der "Bromcarbonsäure" wird keine Decarboxylierung erreicht.

Wir versuchten die Säure auch über einen Curtiusschen Abbau³⁰⁾ zu decarboxylieren. Aus dem mit Diazomethan hergestellten amorphen Methylester der Säure wurde das Hydrazid hergestellt, dieses mit salpetriger Säure behandelt und anschließend in absolutem Alkohol gekocht. Das erwartete Urethan wurde mit Natronlauge und, da das erfolglos war, mit konzentrierter Salzsäure gekocht. Im Pherogramm waren danach geringe Mengen eines basischen Stoffes entstanden, doch der größte Teil wanderte bei pH 6,5 nicht. Der Versuch scheiterte an der uneinheitlichen Ausgangssubstanz und den unzulänglichen Nachweismethoden.

II. Spektren

IR-Spektren

Das Spektrum des Dihydrogelsemins (IR-Spektrum der fortlaufenden Nummer 1) zeigt bei 3448 K eine NH-Schwingung, bei 2950 und 2890 K Aromatenbanden, bei 1718-1706 K eine der Oxindolgruppe zuzuordnende Doppelbande^{16) 31)}. Die Aufspaltung der letztgenannten Bande ist auch im Spektrum des Gelsemin- und des Dihydrogelseminperchlorates vorhanden (vgl. auch¹⁸⁾).

Eine in den Spektren aller Gelseminderivate auftretende Bande bei 1100 K entspricht der Äthergruppe. Ihr Vorhandensein und ihre Lagekonstanz zeigt an, daß die Äthergruppe bei allen Reaktionen unbeeinflußt geblieben ist.

Im Dihydrogelsemin-spektrum liegen bei 1623, 1597, 1479 K drei typische Aromatenbanden. Die o-Disubstitution des Benzolkerns kann besonders deutlich bei 764 und 752 K erkannt werden.

Im Lösungsspektrum des Dihydrogelsemins (IR-Nr. 28) sind die meisten Banden gegenüber dem KBr-Spektrum etwas verschoben, aber da ein großer Teil der Feinstruktur wegfällt, meist auch leichter deutbar. Das Lösungsspektrum in Chloroform zeigt folgende Banden: NH- 3448, Oxindol- 1718, Äther- 1096, Benzol 2857, 1621, 1595, 1464, 848 K.

Im Spektrum des Dihydrogelseminperchlorates (IR-Nr. 2) absorbiert die Oxindolgruppe bei 1715 und 1686 K. Das Perchloratanion macht sich in einer breiten Bande bei 1100 K bemerkbar. Bei 770 liegen Schwingungen des Benzolkerns, die im Dihydrogelsemin (Base) vorhandene Bande bei 752 ist im Perchloratspektrum nur sehr schwach angedeutet.

Im Tetrahydro-desoxy-gelsemin-spektrum (IVX, IR-Nr. 3) fehlt vor allem die Carbonylbande. Das übrige Spektrum ist gegenüber dem des Dihydrogelsemins kaum verändert. Die Spektren des aus Dihydrogelsemin und aus dem Neutralstoffgemisch der Fermanatoxydation mit Lithiumaluminiumhydrid erhaltenen Tetrahydro-desoxy-gelsemins sind praktisch deckungsgleich. Anscheinend ist somit das N-Methyl-lactam und das N'-Formylderivat in ein und dasselbe Tetrahydro-desoxy-gelsemin übergegangen.

Im Spektrum der Desmethyldehydrobase (II, IR-Nr. 4) ist bei 3448 K unverändert NH sichtbar. Der Bereich von 2800-3200 K ist dagegen verändert. Eine OH-Bande (Pseudobasenform) läßt sich jedoch nicht sicher nachweisen. Im Lösungsspektrum (IR-Nr. 5) ist das Bild in diesem Bereich praktisch gleich dem des Dihydrogelsemins.

Die Oxindolgruppe ist bei 1718 zu sehen, ebenso im Lösungs-IR- und im KBr-Spektrum des Perchlorats (Nr. 6).

Die erwartete C=N Doppelbindung im Bereich von 1640-1690 ist nicht zu finden. Da aber auf Grund der übrigen chemischen Befunde und des Kernresonanzspektrums an einer C=N Doppelbindung nicht gezweifelt werden kann (Reaktion mit o-Aminobenzaldehyd, Kaliumcyanid, katalytische Hydrierung, Reaktion mit Methanol) könnte man annehmen, daß die Pseudobasenform vorliegt, jedoch läßt sich eine Hydroxylfunktion zumindest im Lösungs-IR-Spektrum nicht nachweisen.

Im Lösungs-IR-Spektrum (IR-Nr. 5) ist bei 1105 K die Ätherbande vorhanden. Es fehlt eine ausgeprägte Schwingung für den Benzolkern im Bereich von 770 K (Chloroformabsorption), während die Banden bei 1560, 1600 und 1620 (1600) K da sind. Im Perchlorat ist eine Aromatenbande nur als Schulter der größeren bei 1620 ausgebildet.

Nach den Analysenergebnissen enthält das Perchlorat (IR-Nr. 6) ein Mol Wasser, das Hydrojodid (IR-Nr. 7) ein halbes. Das kommt in den Spektren zum Ausdruck: Die Veränderungen im Bereich von 3300 K liegen bei Jodid etwa in der Mitte zwischen Perchlorat und freier Base. Beim Jodid ist die Bande bei 1600 K stärker als bei 1620 K ausgeprägt. Das übrige Spektrum ist unverändert.

Mit Methyljodid behandelte Desmethyldehydrobase (IR-Nr. 10) ist im wesentlichen unverändert. Eine Pseudobase könnte veräthert sein, jedoch ist eine zusätzliche Methylgruppe im allgemeinen nur schwer auffindbar.

Das mit o-Aminobenzaldehyd erhaltene gelbe Produkt (IV, IR-Nr. 8) zeigt außer einer sehr starken NH-Bande bei 3472, der Oxindolbande bei 1715 und den Aromatenbanden bei 763, 1475 und 1623 K, noch 2 Banden bei 1647 und 1567 K, von denen die Bande bei 1647 ohne Zweifel der C=N Bindung entspricht, bei 1567 vielleicht die neue NH-Gruppe sichtbar wird.

Das KCN-Produkt (VI-VII, IR-Nr. 9) ist nicht einheitlich. Das macht sich besonders im Bereich von 3000 und 1600 K bemerkbar. Die Oxindolbande bei 1718 K ist unverändert, die Aromatenbanden bei 1759, 752, auch bei 1479 und 1600 K, wenn auch nur als Schulter bei 1629 sind vorhanden. Aber in der Bande bei 1629 verbirgt sich noch eine weitere Struktur, wie aus der Aufsplitterung erkennbar ist. Sie könnte von einem neuen Amid herrühren. Eine Nitrilgruppe müßte sich im Bereich von 2000-2800 K bemerkbar machen, das ist eindeutig nicht der Fall.

Die bromierte Desmethyldehydrobase wird im Zusammenhang mit den bromierten Neutralstoffen besprochen (IR-Nr. 38).

Der aus der Oxydation der Desmethyldehydrobase mit Wasserstoff-superoxyd hervorgegangene kristalline Neutralstoff (Kr 98, IX, IR-Nr. 12) besitzt noch die Oxindolbande und die NH-Bande, den o-Disubstituierten Benzolring und die Ätherbindung. Eine Amidbande ist nicht erkennbar. Wesentliche Änderungen im Spektrum sind vor allem eine neue Bande bei 1430 und eine Verschiebung der NH-Bande von 3500 nach 3700 K.

In der angegebenen Hydroxylaminstruktur (IX) ist an N_b kein Wasserstoff mehr gebunden, dafür tritt eine neue Hydroxylfunktion auf. Letztere ist für Absorption bei 3700 verantwortlich. Bei dem zweiten der neutralen Oxydationsprodukte aus der Wasserstoff-superoxydoxydation der Desmethyldehydrobase (Kr 99, IR-Nr. 13) ist die bei 1565 neu auftretende Bande bemerkenswert.

Bei dem weiteren, basischen Oxydationsprodukt (Kr 100, IR-Nr. 11) ist das Fehlen der OH-Bande bei 3700 auffallend, dafür tritt wieder die NH-Bande bei 3448 K auf.

Das kristalline Hydrierungsprodukt der Desmethyldehydrobase (Oktahydrobase, VIII, Nr. 17) zeigt eine sehr starke Absorption bei 2950 und 2850 K. Darin werden die neu entstandenen CH₂-Gruppen des hydrierten Benzolkerns deutlich. Die ursprüngliche Oxindolbande ist nach 1695 verschoben (Pyrrolidonring). Die Aromatenbanden fehlen.

Das Lösung-IR-Spektrum des Desmethyldihydrogelsemins (Sec. Base, XV, IR-Nr. 17) ist kaum unterschiedlich von dem der Desmethyldehydrobase (II) (Schiffsche Base IR-Nr. 5). Insbesondere fehlt

eine dritte NH-Bande im Gegensatz zu dem im übrigen sehr ähnlichen KBr-Spektrum. Dieses (IR-Nr. 16) zeigt bei 3322 K eine neue scharfe Bande, die der sekundären Aminogruppe (N_b) entspricht.

Die Oxindolbande, bei 1718, die Aromatenbande und die Ätherbande liegen unverändert wie in der Schiffischen Base. Die Bande bei 900 K ist gegenüber der entsprechenden Bande der Schiffischen Base um etwa 50 K nach höheren Frequenzen verschoben. Es könnte sich um eine CH Schwingung oder eine Ringschwingung des gegenüber der Desmethyldehydrobase jetzt gesättigten Ringsystems (Cyclohexan kombiniert mit Cyclopentan) handeln.

Das Hexahydroderivat des Desmethylidihydrogelsemins (IR-Nr. 15) ist auch nach dem IR-Spektrum identisch mit dem Oktahydroderivat der Desmethyldehydrobase (VIII, Nr. 13). Die "Oxindolbande" ist wieder wie bei diesem von 1718 nach 1695 K verschoben, die Aromatenbanden fehlen.

Das Nitrosamin (Kr 76 a, IR-Nr. 18) zeigt eine Aufsplitterung der Oxindolbande bei 1724 und 1739 K. Die Nitrosogruppe macht sich vermutlich in einer Bande bei 1337 bemerkbar. Die NH-Bande bei 3497 ist ebenfalls vorhanden, desgleichen die Bande bei 3333 K, wenn auch nicht so scharf wie im sekundären Amin, sondern eher wie in dessen Jodmethylat.

Das Acetylderivat (Kr 93 a, IR-Nr. 19) besitzt eine starke Absorption bei 1764 neben der unveränderten Oxindolbande bei 1724 K. Die Aromatenbande bei 1634 ist so intensiv und verbreitert, daß man eine Amidbande dahinter vermuten muß (N_b -Acetyl?). Auf Grund der Verstärkung der Bande gegenüber der sekundären Base bei 1230 K kann man vielleicht eine Acetylgruppe vermuten. Der Bereich der NH Absorption bei 3330 K ist in gleicher Weise verändert wie im Nitrosamin.

In dem Neutralstoff, der aus der sekundären Base mit Chloral (Kr 96, IR-Nr. 20) entsteht, ist der Bereich von 2000-3600 vollkommen gleich dem im Spektrum des Acetylderivates und des Nitrosamins. Der Oxindolbande bei 1724 ist eine Bande bei 1736 vorgeklagert, bei 1692 ist eine weitere vorhanden. Gegenüber der sekundären Base neu ist vielleicht die Bande bei 820 K. In diesem Bereich können Aldehyde absorbieren. Der Stoff ist nicht identisch

mit dem sublimierten Formylprodukt aus dem Neutralstoffgemisch der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin (Kr 108 b) und auch nicht mit dem Neutralstoff aus Formamid und Desmethyldihydrogelsemin (Kr 118). Vor allem ist die Bande bei 1692 bei diesen nicht vorhanden.

Bei der Methylierung der secundären Base mit Methyljodid in Aceton (Kr 127, IR-Nr 22) entsteht eine Substanz, die bis auf einen Intensitätsunterschied im Bereich von 3350 K identisch ist mit dem Methylierungsprodukt aus Dihydrogelsemin mit Methyljodid in Aceton. Beim Reaktionsprodukt aus dem secundären Amin ist die NH Bande viel stärker ausgeprägt, als bei dem aus Dihydrogelsemin. Bei beiden Stoffen ist sie aber vorhanden, d. h. also, nur N₆ ist methyliert. Gegenüber Dihydrogelsemin sind vor allem die Bande bei 3175 und, der Aromatenbande überlagert, die bei 1471 K hervorzuheben, die auf eine Ammoniumstruktur schließen lassen. Im Dihydrogelsemin ist eine Bande bei 1422 da, die der N-Methylgruppe entsprechen könnte, im methylierten Dihydrogelsemin ist diese nach höheren Wellenzahlen verschoben und fällt ebenfalls mit der Aromatenbande zusammen.

Der Neutralstoff, der entsteht, wenn man die secundäre Base mit Methyljodid in Methanol kocht (Kr 90, IR-Nr. 23), zeigt eine Aufspaltung der Oxindolbande in 1721 und 1730 K. Die NH-Bande bei 3472, die Aromatenbanden und die Ätherbande liegen unverändert wie in der secundären Base.

Das Spektrum ist nicht gut aufgelöst, es ist kaum möglich eine Feinstruktur zu deuten. Im Vergleich mit den Spektren der anderen Neutralstoffe, z. B. aus secundärer Base und Chloral (Kr 96), sec. Base und Formamid (Kr. 128), sec. Base und Diazomethan (Kr 80), den Neutralstoffen aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin (Kr 103, 104, 108), sind nur relativ wenig Änderungen zu beobachten. Im einzelnen ist gegenüber dem Neutralstoff aus sec. Base und Chloral (IR-Nr. 20) vor allem das Fehlen der Bande bei 1692 und 820 K bemerkenswert, vom Formamidprodukt (IR-Nr. 21) unterscheidet sich dieser Neutralstoff aus sec. Base und Methyljodid durch das Fehlen der Amidbande bei 1689 und von den Lactamen aus der Permanganatoxydation durch die erwähnte Aufspaltung der Oxindolbande bei 1730 und 1721. Der Neutralstoff aus Diazomethan und secundäre Base (Kr 80, IR-Nr. 21) besitzt bei 1555 und zwischen

1645 und 1710 K neue Absorptionsbanden.

Das Neutralstoffgemisch aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin läßt sich über Aluminiumoxyd mit Chloroform in das N-Desmethyllactam und ein Gemisch trennen, das vor allem das N-Formylderivat enthält.

Das IR-Spektrum des N-Desmethyllactams (XI, IR-Nr. 26) zeigt bei 3472 und bei 3279 K NH-Banden, bei 1626, 1603, 1411, 763 und 752 K die Aromatenbanden, bei 1107 die Ätherbande und bei 1718 (und als Schulter bei 1706) die Oxindolbande. Letztere besitzt eine weitere Schulter bei 1740 K. Diese ist auf den Einfluß der Lactamgruppe an C 12 zurückzuführen. Auch dieses Lactam ist ein 5-Ringlactam. Ein γ -Lactam müßte bei etwa 1640-1700 absorbieren, ein β -Lactam dagegen im Bereich von 1690-1750 K.

Die Frequenz bei 3205 ist im Lösungs-IR-Spektrum des N-Desmethyllactams (IR-Nr. 29) kräftiger als im Lösungsspektrum des N-Methyllactams und des Dihydrogelsemins. Vielleicht verbirgt sich darin die 2. NH-Gruppe (N_b). Der Unterschied gegenüber Dihydrogelsemin ist tatsächlich jedoch nur gering. Offenbar überlappen sich im N-Desmethyllactam-spektrum die N_aH und die N_bH Banden. Es ist bekannt, daß in KBr-Spektren von Lactamen die NH-Banden doppelt erscheinen können, im Lösungsspektrum erscheint dann jedoch stets nur eine Bande³⁵⁾.

Während im N-Desmethyllactamspektrum die Oxindolbande ebenso wie in dem des Dihydrogelsemins bei 1718 K liegt, und die in letzterem vorhandene 2. Oxindolbande bei 1706 im N-Desmethyllactamspektrum als Schulter (ebenfalls bei 1706) auftritt, ist im Spektrum des N-Methyllactams nur eine Oxindolbande bei 1706 zu beobachten. Die Bande bei 1689 ist dem Lactam an N_b zuzuordnen, während die Bande bei 1718 K fehlt. Die Absorption des Lactamcarbonyls ist also gegenüber dem N-Desmethyllactam um 51 K nach niedrigeren Frequenzen verschoben. Diese Verschiebung, hervorgerufen lediglich durch eine zusätzliche Methylgruppe an N_b , ist bemerkenswert groß. Im allgemeinen beträgt sie nur etwa 3-4 K (vgl. z. B. die IR-Spektren des 2-Pyrrolidons und des N-Methylpyrrolidons: 1691 bzw. 1692 K gegenüber 1688 bei letzterem, aufgenommen in Tetrachlorkohlenstoff³⁴⁾). Doch ist auch die Absorption bei 1689 K noch einem 5-Ringlactam zuzuordnen, wenn auch in diesem Bereich bereits 6-Ringlactame absorbieren können (vgl. z. B. folgende 5-

Ringlactame: Pleiocarpinilam 1696 K, Kopsinilam 1684 K³⁶⁾, Strychnon (IXX) 1715-1667 K²⁹⁾.

Im Lösungsspektrum des N-Methylactams (IR-Mr. 30) sind im Carbonylbereich 3 Banden zu erkennen: 1724, 1718, 1706, 1695 K. Dihydrogelsemin absorbiert im Lösungsspektrum nur bei 1718 K. Es ist also außer der Bande für die Oxindolgruppe bei 1718 K und derjenigen für das 5-Ringlactam mit N_b bei 1695 K noch eine weitere Bande bei 1724 K vorhanden. Letztere ist wahrscheinlich dem Nebenprodukt des N-Methylactams zuzuordnen.

Die Struktur XII des N-Methylactams widerspricht also den Ergebnissen der Deutung der IR-Spektren nicht. Allerdings ist auch die ringoffene Formel XIII nicht vollkommen auszuschließen, da die Absorption bei 1695 im Lösungsspektrum, bzw. 1689 im KBr'-Spektrum für ein dann vorliegendes 6-Ringlactam nicht ungewöhnlich wäre³⁷⁾.

Die außerordentlich große Verschiebung der Carbonylbände des 5-Ringlactams an N_b von 1740 K im N-Desmethylactam nach 1689 K im N-Methylactam macht sich in einem quantitativen Vergleich der IR-Spektren von Dihydrogelsemin und der beiden Lactame durch eine bedeutende Vergrößerung der Fläche unter dieser Bande bemerkbar. Die Einwaage für die drei Spektren betrug je 2,0 mg in 0,5 ccm Chloroform. An der Bande bei 1718 wurde mit einem Planimeter die Fläche bestimmt (vgl. IR-Mr. 18, 19, 30).

Substanz	Fläche in cm^2	Vergrößerung der Fläche gegenüber Dihydrogelsemin
Dihydrogelsemin	1,10 (1,32)	--
N-Desmethylactam	1,43 (1,79)	7,72 % (7,35 %)
N-Methylactam	2,00 (2,26)	55,00 % (58,50 %)

Die Zunahme der Fläche im N-Desmethylactamspektrum gegenüber dem des Dihydrogelsemins von nur 7,5 % ist sehr gering. Man muß sich vorstellen, daß die Absorption der Oxindolgruppe und des N_b -Lactams so ähnlich ist, daß sich die beiden Banden weitgehend überlappen. Eine Methylgruppe an N_b verändert offenbar die Ringspannung erheblich, die Fläche wird um 55 % vergrößert. Dieses Ergebnis steht also im Einklang mit der Verschiebung der Bande

um 51 K. Der Nebenbestandteil des N-Methylactams ist in einer Menge von unter 10 % vorhanden, deswegen ist es unwahrscheinlich, daß die starke Erhöhung der Absorption in dem Lactambereich nur durch diese Beimengung bewirkt werden kann.

Anschließend sind noch einmal die Bandenlagen der Carbonylfunktionen in den von uns aufgenommenen Lösungsspektren (Chloroform) tabelliert:

Dihydrogelsemin:	1718 K	N-Desmethyllactam:	1730-1715 K
Desmethyldehydrobase (Schiffsche Base):	1718	N-Methylactam:	1724, 1718- 1706, 1695
Desmethyldihydrogel- semin (sec. Base):	1718	N-Formylderivat:	1721, 1661

Im Spektrum des Perhydrierungsproduktes des N-Methylactams (IR-Nr. 33) sind im Carbonylbereich 2 Banden bei 1701 und 1681 vorhanden. Beim Oktahydroprodukt der Desmethyldehydrobase (VIII) betrug die Verschiebung der "Oxindolbande" von 1718 nach 1695 23 K. Daraus müßte man schließen, daß im Perhydrierungsprodukt des N-Methylactams, das sich ja in dem Oxindolbereich nicht von der Desmethyldehydrobase unterscheidet, die Bande bei 1681 der hydrierten Oxindolgruppe entspricht (= Verschiebung um 27 K), die N₅-Carbonylbande würde dann allerdings bei höheren Frequenzen absorbieren als vor der Hydrierung, nämlich bei 1701 statt vorher bei 1689. Jedoch muß man berücksichtigen, daß der Ablesefehler $\pm$ 2 K beträgt. Vielleicht kann eine eventuelle Verschiebung auch damit erklärt werden, daß der Nebenbestandteil im Hydrierungsprodukt nicht mehr vorhanden ist. Die Aromatenbanden sind erwartungsgemäß im Spektrum des Perhydrierungsproduktes verschwunden.

Das Perhydrierungsprodukt des N-Desmethyllactams zeigt im IR-Spektrum eine Bande bei 1692 K, die bei 1709 bis 1695 K eine Schulter besitzt. Bei einer Verschiebung der Oxindolbande durch Hydrierung des Benzolkerns um 27 K (entsprechend der Verschiebung beim Hydrierungsprodukt des N-Methylactams) wäre die Carbonylbande bei 1691 K zu erwarten. Die Carbonylbande des Lactamcarbonyls an C 12 müßte dann allerdings an der gleichen Stelle wie im nichthydrierten Lactam zu finden sein (1740 K). Statt dessen ist jedoch lediglich die Schulter bei 1709-1695 vorhanden.

Das N-Formyl-desmethyldihydrogelsemin (X, IR-Nr. 25) besitzt bei 3497 K eine NH-Bande, die Aromatenbanden bei 1631, 1603, 1479 und 770 K, die Äthergruppe absorbiert wieder bei 1106 K. Die Oxindolbande liegt bei 1724 K. Neu ist vor allem eine Bande bei 1656 bis 1665 K. Sie gehört ohne Zweifel zur Amidgruppe. Im Lösungsspektrum (IR-Nr. 31) liegt sie bei 1601, die Oxindolbande bei 1724, also unverändert wie in den meisten anderen Derivaten. Das übrige Spektrum ist dem Spektrum der beiden Lactame sehr ähnlich, nur in der Feinstruktur können Unterschiede festgestellt werden. Nach der Sublimation ist eine Veränderung nur bei 3400 K zu beobachten: Die Intensität dieser NH-Bande ist stark geschwächt, die Bande bei 3205 (2. NH-Bande?) ist jedoch unverändert. Die Amidbande bei 1653 K kommt schärfer heraus.

Aus dem Desmethyldihydrogelsemin (sec. Base) entsteht beim Kochen mit Formamid ein Neutralstoff (IR-Nr. 21), der unter den gleichen Bedingungen sublimiert wie das N-Formylderivat (X). Im Dünnschichtchromatogramm besitzt der sublimierte Stoff den gleichen R_F -Wert, wie dieses. Auch die IR-Spektren sind vollkommen identisch. Allerdings kristallisiert die Substanz auch genausowenig wie das Formylprodukt (X). Bei diesem ist die Erklärung dafür in der Uneinheitlichkeit zu suchen, die durch die Ergebnisse der Bromierung und der Salzsäurebehandlung bestätigt werden (Freilegung des N-Methyllactams und dessen Nebenproduktes). Im Formamidprodukt müßte man ein ähnliches Gemisch annehmen, da sich die IR-Spektren so außerordentlich gleichen. Die Analysen beider Neutralstoffe sind allerdings verschieden, doch besteht bei der Analyse des sublimierten N-Formylproduktes eine gewisse Unsicherheit. Wie erläutert, wurde einmal ein C-Wert von 67,67 % gefunden, bei einem weiteren Ansatz 70,47 % (Ber.: 71,07 %). Das Formamidprodukt ergibt einen C-Wert von 67,00 %.

Die Bromierungsprodukte der Neutralstoffe sind vor allem wegen der Substitution im aromatischen Ring interessant. Doch ist die Unterscheidung zwischen 1, 2, 3, 5 oder z. B. 1, 2, 4, 5 Substitution kaum möglich.

Bei 862 K ist bei allen bromierten Produkten eine relativ starke Bande vorhanden, ebenso bei 746 K. Insgesamt scheint das Bild in diesem Bereich verändert zu sein, die Zahl der starken Banden hat sich gegenüber den nichtbromierten Lactamen, bzw. des nicht

bromierten Formylderivates vergrößert, doch ist eine ins einzelne gehende Deutung nicht möglich. So zeigt z. B. die Desmethyldehydrobase (II) bei 860 K auch eine scharfe Bande, obwohl ja hier der Benzolkern sicher nur disubstituiert ist.

Besonders auffällig sind die Veränderungen beim Hauptprodukt des bromierten N-Methyllactams (IR-Nr. 35), bei dem in gut ausgeprägter Form 6 Banden von 745-840 K in abnehmender Stärke zu sehen sind. Aber im N-Desmethyllactam (IR-Nr. 34) sind die gleichen Banden vorhanden, nur sind sie nicht so gut aufgelöst.

Die Aromatenbanden im Bereich von 1600 K sind beim bromierten N-Methyllactam wie folgt verschoben: 1613, 1570, 1460 K. Die Oxindolgruppe absorbiert in einer breiten Bande von 1739-1695 K.

Das bromierte N-Desmethyllactam (IR-Nr. 36) besitzt eine Carbonylbande bei 1712 K, im bromierten N-Formylderivat (IR-Nr. 36) liegt sie bei 1715 K. Die Oxindolbande ist also in allen bromierten Produkten um 2-3 K nach niedrigeren Frequenzen verschoben (im bromierten N-Methyllactam ist die Größe der Verschiebung nicht genau feststellbar, da die betreffende Bande zu breit ist).

Das bromierte Nebenprodukt aus dem N-Methyllactam absorbiert bei 1712 K. Hier ist besonders gut sichtbar, daß außer der Oxindolgruppe noch ein anderer Chromophor vorhanden ist, da die Oxindolbande noch eine Schulter bei 1730 K besitzt. Das ist auch bei dem Hauptprodukt aus dem N-Methyllactam und bei dem bromierten N-Desmethyllactam der Fall (1727 K). Das bromierte N-Formylderivat hat dagegen diese Schulter nicht, absorbiert aber dafür bei 1667 K (Formylgruppe). Die Spektren aller bromierten Neutralstoffe sind im Bereich von 3000-3500 K sehr ähnlich. Die N-Methylgruppe des N-Methyllactams macht sich also ebensowenig bemerkbar, wie in den nicht bromierten Produkten.

Das bromierte, amorphe Produkt aus der Desmethyldehydrobase (IR-Nr. 38) zeigt die gleiche Verschiebung der Aromatenbanden, wie die bromierten Neutralstoffe. Das Spektrum ist im übrigen nicht sehr gut aufgelöst, der Stoff war nicht ganz sauber. Bemerkenswert ist eine breite Absorption im Bereich von 1100-1200 K. Wahrscheinlich lag das Bromierungsprodukt als Sulfat vor. Eine qualitative Probe auf Schwefel war positiv.

Das durch dreitägiges Stehenlassen von Dihydrogelsemin mit Wasserstoffsuperoxyd (30 %) in Äthanol gebildete ziemlich einheitliche Aminoxyd (vgl. exp. Teil) wurde in einem Versuch nicht isoliert, sondern der Ansatz wurde einige Minuten auf 100° erhitzt. Das so gebildete Stoffgemisch splitterte im Pherogramm in etwa 10 Zonen auf. Eine dieser Zonen zeigt in der Wärme eine positive Jodstärkereaktion und ist wahrscheinlich nicht umgelagertes Aminoxyd. Das Eluat dieser Zone gibt ein IR-Spektrum (IR-Nr. 40), das nicht gut aufgelöst ist. Außer der NH-Bande, der Oxindolbande, den Aromatenschwingungen und der Ätherbande sind nur wenig ausgeprägte Absorptionen vorhanden. Für Aminoxyde gibt es allerdings auch keine charakteristischen Banden. Die Aminoxydgruppe absorbiert bei etwa 1400 K. Zwar ist in unserem Spektrum eine Absorption in diesem Bereich vorhanden, aber auch die meisten anderen der hier besprochenen Derivate zeigen in dem Bereich Schwingungen. Bei 1635-95 K ist eine Anzahl kleinerer Banden zu sehen (Amid oder N-Formyl?).

Außer dem Aminoxydspektrum sind noch die Spektren zweier weiterer Substanzen aus der Wasserstoffsuperoxydation des Dihydrogelsesmins wiedergegeben. (Kr 113 b und c, Nr. 41, Nr. 42) Die entsprechenden Zonen im Pherogramm laufen zur Kathode. Die Stoffe sind keine Aminoxyde. Die beiden Spektren sind einander außerordentlich ähnlich, Vom Dihydrogelsesminspektrum unterscheiden sie sich vor allem durch eine Bande bei 1408 und 1570. Die letztgenannte Bande fehlt auch beim Aminoxyd (Kr. 113 a).

Wenn man Dihydrogelsemin mit Wasserstoffsuperoxyd (30 %) übergießt, löst es sich schon nach wenigen Minuten zu einem Aminoxyd auf. Dieses lagert sich mit katalytischen Mengen Natriumbichromat in der Wärme sehr schnell zu einem Gemisch von Dihydrogelsemin, Desmethyldihydrogelsemin (sec. Base) und einem Neutralstoff um.

Das Dihydrogelsemin (Kr 118) wurde durch Vergleich des IR-Spektrums des Umsetzungsproduktes mit reinem Ausgangsmaterial identifiziert, das secundäre Amin besitzt den gleichen R_F -Wert wie das durch Salzsäurebehandlung des N-Formylderivates gewonnene Desmethyldihydrogelsemin (XV) und gibt einen positiven Feigl-Test. Das IR-Spektrum ist vollkommen identisch mit dem der reinen secundären Base.

Der Neutralstoff (IR-Nr. 39) ist zwar nicht kristallin, wahrscheinlich aber schon sehr rein, denn sein IR-Spektrum ist sehr gut aufgelöst. Es ist (bis auf einen gewissen Intensitätsunterschied bei 3390 K) identisch mit dem Spektrum des kristallinen N-Methylactams der Permanganatoxydation (XII). Auch der R_F -Wert von 0,79 läßt darauf schließen, daß entweder N-Methylactam oder N-Formylderivat vorliegt. Letzteres wird durch das Fehlen der Bande bei 1667 ausgeschlossen. Damit ist eindeutig gezeigt, daß das durch die Permanganatoxydation gewonnene Lactam auch durch Umlagerung (und Dehydrierung) aus dem Aminoxyd hervorgeht.

N-Desmethylactam kann in dem Neutralstoff nicht vorliegen, da der R_F -Wert ein anderer ist (N-Desmethylactam R_F 0,4).

Mit Bromcyan setzt sich Dihydrogelsemin unter Entmethylierung zu einem Nitril um. Dieses Nitril kann durch Salzsäure in eine sekundäre Base, in einen Neutralstoff und ein amorphes rotes Produkt überführt werden. In einem Ansatz erhielten wir daneben noch eine tertiäre Base.

Das Stoffgemisch wurde durch Chloroform und Schwefelsäure in eine Basen- und eine Neutralstofffraktion getrennt. Die Basenfraktion gab nach der chromatographischen Trennung 2 Stoffe mit den R_F -Werten 0,81 (Dihydrogelsemin R_F 0,81) und 0,47 (sekundäres Amin R_F 0,47). Das IR-Spektrum der Substanz mit dem R_F 0,81 ist identisch mit dem des Dihydrogelsesins.

Die sekundäre Base (IR-Nr. 45) konnte im Gegensatz zu dem aus dem Ansatz abgetrennten nicht umgesetzten Dihydrogelsemin nicht kristallin erhalten werden, da die anfallenden Mengen außerordentlich gering waren. Die Identifizierung mit dem Desmethyl-dihydrogelsemin stützt sich im wesentlichen auf den Feigl-Test und auf den R_F -Wert. Das IR-Spektrum (Kr 116, IR-Nr. 45) stimmt nur mangelhaft mit dem der sekundären Base (IR-Nr. 16) überein. Insbesondere fehlt die intensive Bande bei 900 K. Die Neutralstofffraktion wird ebenfalls chromatographisch in 2 Bestandteile getrennt, von denen der Stoff mit dem R_F 0,79 beim Anreiben mit dem N-Methylactam (R_F 0,79) kristallisiert. Trotzdem sind die Spektren und die Analysen der beiden Produkte verschieden. Insbesondere weist die Nitrilbande bei dem aus dem Bromcyanansatz isolierten Neutralstoff (Kr 114) bei 2198 darauf hin, daß noch

unumgesetztes Nitril vorhanden ist. In einem weiteren Ansatz von Dihydrogelsemin mit Bromcyan wurde das zunächst isolierte Nitril umkristallisiert, bevor es mit Salzsäure behandelt wurde. Dieses umkristallisierte Produkt hat ein identisches Spektrum (IR-Nr. 43) mit dem der vorgenannten Verbindung (Kr 114, nach Salzsäurebehandlung zurückgewonnenes Nitril). Das bedeutet also, daß beim Kochen mit Salzsäure das Nitril nur teilweise verseift wurde. Das Spektrum des Nitrils zeigt bei 2198 K eine intensive, scharfe, der Nitrilgruppe zuzuordnende Bande.

Der Bereich von 3500 K ist gegenüber Dihydrogelsemin verändert, die NH-Bande bei 3545 ist nur noch als Schulter einer schärferen bei 3335 vorhanden.

Die Oxindol-NH-Bande bei 3448 scheint durch Wasserstoffbrückenbindung zur Nitrilgruppe verschoben zu sein, sie ist nur noch als Schulter bei 3335 K vorhanden. Die Oxindolgruppe absorbiert bei 1712 K, die Aromatenschwingungen und die Ätherbande liegen an den gleichen Stellen wie im Dihydrogelsemin.

Der zweite Neutralstoff (Kr 117, IR-Nr. 44), der nach achtstündigem Kochen des Nitrils mit Salzsäure erhalten wurde, kristallisierte nicht. Er besitzt im Dünnschichtchromatogramm einen R_F -Wert von 0,4, also denselben Wert wie das N-Desmethyllactam, doch gleichen sich die beiden Spektren nicht. Bei 3401 ist eine sehr starke NH-Absorption vorhanden. Die Oxindolbande liegt bei 1706 K. Vor allem aber sind bei 1642 und 1590 zwei sehr starke Banden vorhanden, die sich den Aromatenbanden bei 1625 und 1598 K (Dihydrogelsemin) überlagern. Die Absorption bei 1640 K spricht stark für ein Amid. Das stimmt auch mit der aus den Analysenergebnissen berechneten Formel überein, die mehr Sauerstoff enthält, als das Nitril ($C_{22}H_{27}O_4N_3$). Eine Nitrilgruppe ist nicht mehr vorhanden. Man kann also annehmen, daß die C=N-Gruppe teilweise, d. h. bis zum Amid und nicht bis zur Säure verseift wurde. Wenn dieser Neutralstoff mit Salzsäure gekocht wird, geht er nicht in das sekundäre Amin über. Daraus kann man schließen, daß außer der Verseifung der Nitrilgruppe noch eine weitere Änderung eingetreten sein muß. Diese, in Form und Ursache unbekannte Änderung macht sich vielleicht in der Absorption bei 1500 K bemerkbar.

Wenn das Nitril 96 Stunden mit Salzsäure gekocht wird, entsteht neben einer sekundären Base ein roter Stoff (IR-Nr. 46). Der

2. Neutralstoff (Kr 117) tritt nicht mehr auf. Der rote Stoff fällt in alkalischer Lösung als Natriumsalz aus, in verdünnter Mineralsäure löst er sich intensiv rot. Der Stoff enthält außer viel anorganischem Rückstand noch ein gelbes Produkt, das mit Äther teilweise abgetrennt werden kann. Auch danach kristallisiert die Substanz jedoch nicht. Der rote Stoff interessiert vor allem im Zusammenhang mit den roten Färbungen, die aus vielen Gelseminderivaten mit konzentrierten Säuren entstehen. Das IR-Spektrum wurde von dem amorphen, nicht mit Äther behandelten Hydrochlorid aufgenommen.

Das kaum aufgelöste Spektrum zeigt nur wenig Banden. Bei 3413 K ist eine starke NH-Absorption vorhanden, bei 1706 K macht sich die Oxindolgruppe bemerkbar, bei 1642 liegt eine Bande, die vielleicht einem Amid entsprechen könnte. Sie befindet sich an der gleichen Stelle, wie in dem Spektrum des zweiten der aus der Salzsäurebehandlung des Nitrils hervorgegangenen Neutralstoffes (Kr 117, IR-Nr. 44). Die Aromatenbanden bei 1618, 1597 (als Schulter), 1471 und 758 K zeigen, daß der Benzolkern bei der Reaktion nicht angegriffen wurde. Die sehr starke Ätherbande bei 1100 K kommt wahrscheinlich durch Überlagerung mit der Absorption eines anorganischen Anions zustande.

Aus Dihydrogelsemin erhält man nach der Vorschrift von Marion¹⁸⁾ mit Azodicarbonester eine Verbindung, die mit Salzsäure zu einer Pseudobase gespalten wird. Diese Pseudobase ist unbeständig, ihr Methyläther ist stabil. Wenn dieser Methyläther mit Chromtrioxyd in Eisessig gekocht wird, entsteht ein Neutralstoffgemisch, das sich im Dünnschichtchromatogramm in 2 Stoffe mit den R_F -Werten 0,4 und 0,79 trennt. Es ist zu vermuten, daß diese beiden Stoffe identisch mit unserem N-Methyl- und N-Desmethyllactam sind. Das IR-Spektrum des Gemisches unserer beiden Lactame (Kr 69, IR-Nr. 47) ist nämlich gleich dem Spektrum des aus der Chromtrioxyd-oxydation erhaltenen Gemisches (Kr 56). Wir haben also nach Marion's Vorschrift kein einheitliches Lactam, sondern ein Gemisch zweier Neutralstoffe erhalten.

Neben diesem Neutralstoffgemisch entsteht bei der Chromtrioxyd-oxydation eine Base $C_{21}H_{26}O_3N_2$ (Kr 57, IR-Nr. 48), die der CH-Analyse nach isomer mit dem Pseudobasenmethyläther ist, jedoch kein Methoxyl mehr enthält. Das IR-Spektrum der Base ist dem

Spektrum unserer mit Methanol behandelten Desmethyldehydrobase sehr ähnlich. Das von Marion in Nujol aufgenommene Spektrum des Pseudobasenmethyläthers unterscheidet sich lediglich durch das Auftreten einer Doppelbande bei 1100 K von der Abbildung unserer nach der Chromsäureoxydation erhaltenen Base.

Versuche, die unverätherte Pseudobase in definierter Form zu erhalten, führten zu keinem Ergebnis. Durch Stehenlassen der ätherischen Lösung entstanden mehrere bei pH 6,5 nicht wandernde Stoffe. Das Gemisch dieser Produkte kann über Aluminiumoxyd in 2 Komponenten getrennt werden, mit Benzol wird ein gelbes, amorphes Produkt eluiert. (Kr 58 c, IR-Nr. 50). Der Feigl-Test auf tertiäre Amine ist positiv. Die NH-Bande bei 3445 K fehlt. Das Bild gleicht in dem Bereich von 3000-3500 K dem noch zu besprechenden Spektrum des 2. aus der Pseudobase erhaltenen, kristallinen Stoffes (Kr 58 b, IR-Nr. 49). Das Spektrum des amorphen Stoffes (Kr 58 c) zeigt bei 1724 die Oxindolcarbonylbande, allerdings in stark verbreiteter Form. Insbesondere ist eine Schulter bei 1730 K auffallend. Vermutlich wird diese durch eine Verunreinigung mit dem kristallinen Stoff (Kr 58 b) bewirkt. Die Aromatenbanden sind vorhanden, wenn auch z. T. nicht gut ausgeprägt oder von anderen Banden überdeckt. Die Ätherbande liegt bei 1105K.

Mit Äther kann aus der Aluminiumoxydsäule der erwähnte, kristalline farblose Stoff (Kr 58 b) eluiert werden. Der Feigl-Test auf tertiäre Amine ist positiv. Im IR-Spektrum (IR-Nr. 49) ist außer einer Bande bei 1698 eine weitere bei 1754 K vorhanden. Letztere dürfte nicht der Oxindolgruppe zuzuordnen sein, da die Oxindolbande in allen anderen Spektren im Bereich von 1698-1730 K angetroffen wird.

Die NH-Bande bei 3500 K ist nicht mehr vorhanden, jedoch ist bei 3268 K eine ausgeprägte, ziemlich scharfe NH-Absorption zugegen. Auch die typischen Aromatenbanden des Dihydrogelsemins und der meisten anderen Verbindungen bei 1635, 1598 und 1479 K scheinen verändert zu sein; denn bei 1538 K liegt eine starke Bande. Die Absorption bei 1625 K ist verschwunden, zwischen 1453 und 1488 K liegen 2 Banden. Auffallend sind 3 Banden bei 758, 781 und 795 K. Bei 1250 K ist eine starke Schwingung sichtbar. Die Ätherbande ist von 1100 nach 1070 K verschoben. Das Molekül ist also weitgehend verändert worden. In Anbetracht des hohen Stickstoffgehaltes handelt es sich möglicherweise um ein alkaloidfreies Derivat des Azodicarbonesters.

Bei der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin entstand in geringerer Ausbeute ein gelber amorpher Stoff, der nach Auflösen des Mangandioxyd mit schwefliger Säure mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. In alkalischer Lösung kann er nicht mit Chloroform extrahiert werden, wir nehmen daher an, daß er saure Eigenschaften besitzt. Das IR-Spektrum (Kr 52, IR-Nr. 51) ist nur schlecht aufgelöst, es besitzt keine ausgeprägte NH-Bande und keine für Oxindol sprechende Absorption. Bei 1613 K befindet sich der Schwerpunkt einer breiten Bande, wahrscheinlich befindet sich eine COOH-Gruppe in dem Molekül. Das aromatische System scheint noch vorhanden zu sein, die Bande bei 750 K deutet jedenfalls darauf hin.

Bei der Permanganatoxydation von Gelsemin entstanden mehrere Carbonsäuren, deren Trennung jedoch nur unvollständig gelang. Bei der Bromierung des Gemisches wurde eine Säure und ein Neutralstoff erhalten. Beide Produkte sind amorph und wahrscheinlich uneinheitlich.

Das IR-Spektrum der "Bromcarbonsäure" (IR-Nr. 52) zeigt bei 3484-3425 K eine NH-Bande. Daraus ist zu schließen, daß in der Säure kein Zwitterion vorliegt ($-NH + COO^-$) sondern eine undissoziierte COOH-Gruppe. Bei 2874 K machen sich die aromatischen CH_2 -Schwingungen bemerkbar. Der Bereich um 1724 ist schlecht aufgelöst, doch können folgende Zuordnungen getroffen werden: Bei 1730 K absorbiert eine COOH-Gruppe, bei 1718 K liegt die Oxindolabsorption (also unverändert wie im Dihydrogelsemin). Als Schulter der Oxindolbande ist eine weitere Bande bei 1701 K vorhanden (vgl. N-Methylactam 1695 K).

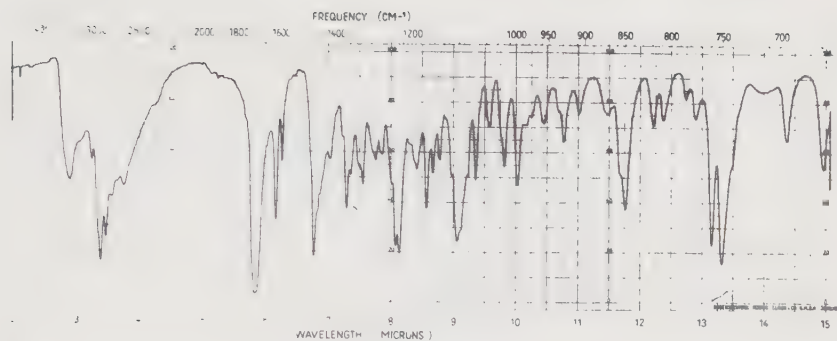
Wir vermuten, daß die "Bromcarbonsäure" eine N-Formylgruppe enthält (vgl. Reaktion mit Salzsäure). Das IR-Spektrum stützt diese Annahme, denn bei 1667-1650 K befindet sich eine entsprechende Absorption.

Bei 1626, 1481 und 1449 K befinden sich Aromatenschwingungen. Die im Dihydrogelsemin vorhandene Bande bei 770 K ist hier nicht mehr vorhanden, dafür ist eine neue Schwingung bei 820 K sichtbar geworden. Wir nehmen an, daß bei der Bromierung der Gelseminoxydationsprodukte das Bromatom in den aromatischen Teil des Moleküls eingeführt wurde, eine exakte Bestätigung kann jedoch auf Grund der IR-Spektren nicht getroffen werden, da die Banden in dem Bereich von 700-800 K nur schlecht aufgelöst sind.

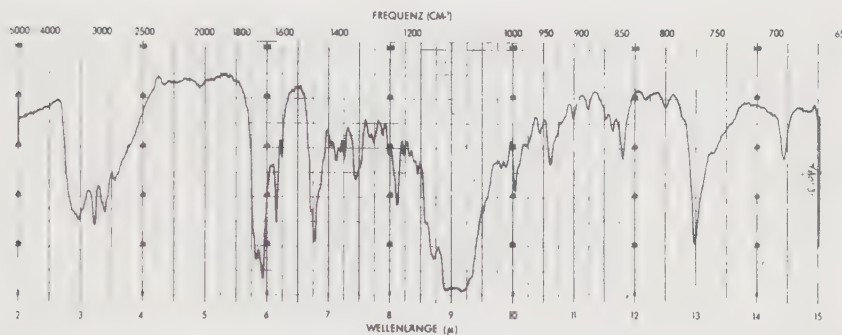
Beim Kochen der Bromcarbonsäure mit konzentrierter Salzsäure entsteht ein im Pherogramm bei pH 6,5 nicht wanderndes, amorphes Produkt. Das IR-Spektrum (IR-Nr. 54) dieser Substanz ist gegenüber dem der Säure vor allem durch das Fehlen der Bande bei 1667K charakterisiert, die wir als einer N-Formylgruppe zugehörig gedeutet hatten. Durch das Kochen mit Salzsäure wurde also ebenso wie beim N-Formylderivat aus Dihydrogelsemin die N-Formylgruppe verseift.

Das Spektrum des durch die Säurebehandlung aus der "Bromcarbonsäure" erhaltenen Stoffes zeigt bei 3509 und 3333 K NH-Banden, bei 1724 K eine Oxindolabsorption, 1107 eine Ätherbande, 1631, 1481, 762 und 748 K Aromatenschwingungen. Die beiden letztgenannten Banden deuten auf einen disubstituierten Benzolkern hin, sie befinden sich an den gleichen Stellen wie in dem Spektrum des Dihydrogelsemins. Die Ottoreaktion des Produktes ist jedoch positiv, es ist also beim Kochen mit Salzsäure wahrscheinlich kein Brom abgespalten worden.

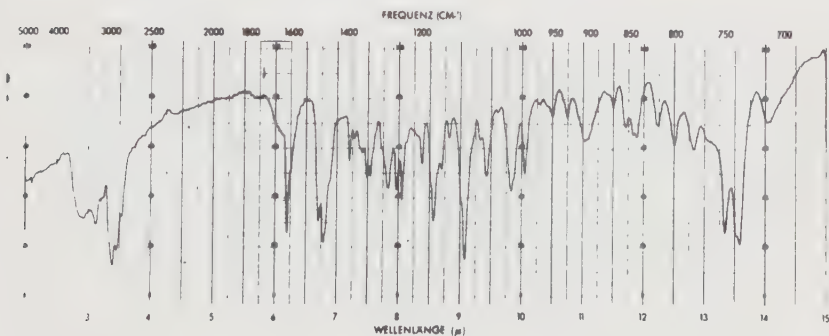
Bei der Bromierung der Oxydationsprodukte aus Gelsemin und Kaliumpermanganat erhielten wir neben der "Bromcarbonsäure" einen bei pH 6,5 nicht wandernden Stoff (Kr 68), dessen IR-Spektrum (IR-Nr. 53) ebenso wie das der Säure eine N-Formylbande bei 1667-1658 K besitzt. Bei 1718 K absorbiert die Oxindolgruppe, eine Schulter bei 1733 könnte auf eine Verunreinigung mit "Bromcarbonsäure" zurückzuführen sein. Das Spektrum ähnelt im übrigen sehr dem der Säure.



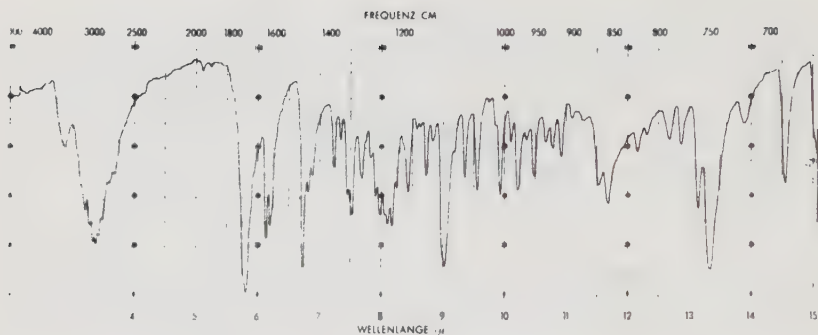
Nr. 1 Dihydrogelsemin



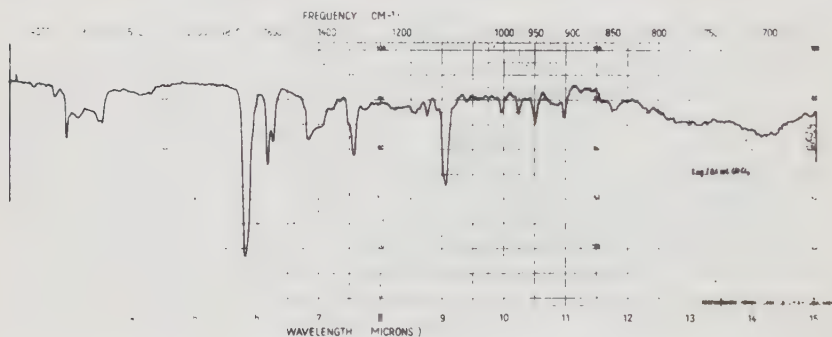
Nr. 2 Dihydrogelsemin - Perchlorat



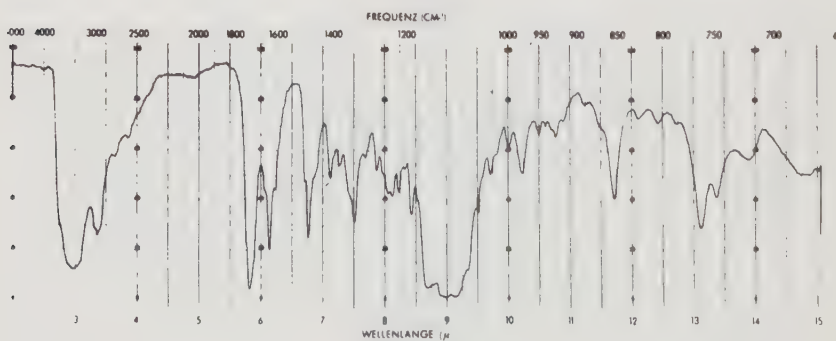
Nr. 3 Tetrahydro - desoxy - gelsemin



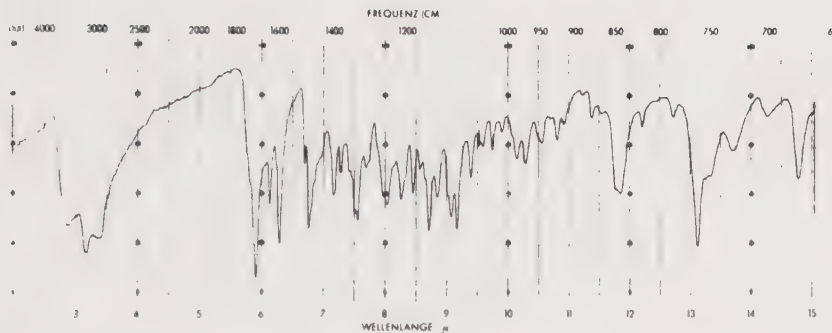
Nr. 4 Desmethyl - dehydro - dihydrogelsemin (Schiffsche Base)



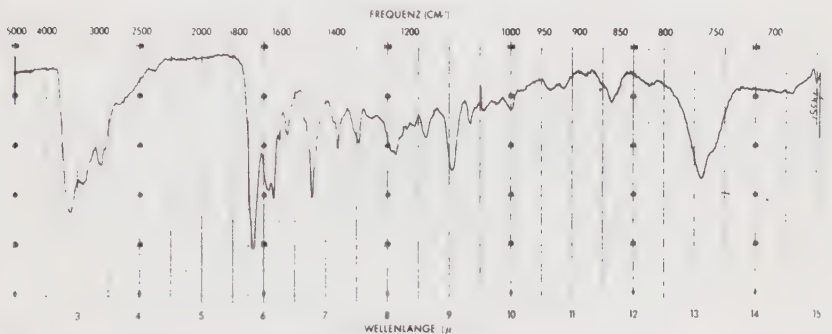
Nr. 5 Desmethyl - dehydro- dihydrogelsemin, in Chloroform



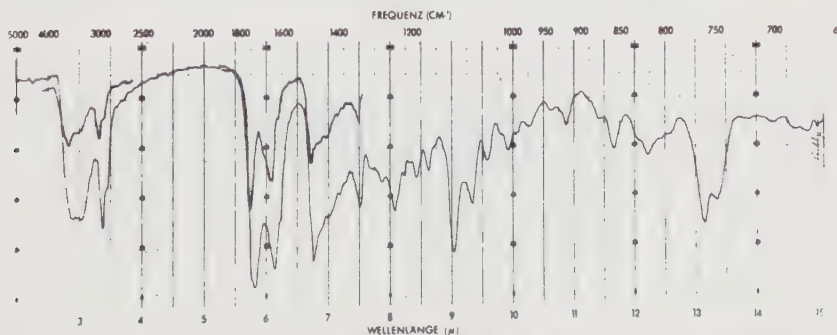
Nr. 6 Desmethyl - dehydro - dihydrogelsemin - Perchlorat



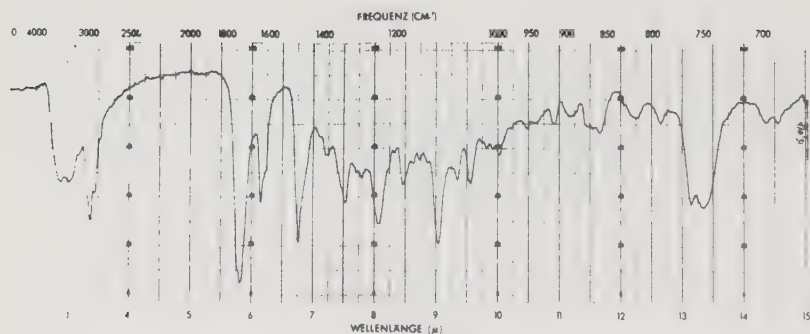
Nr. 7 Desmethyl - dehydro - dihydrogelsemin - Hydrojodid



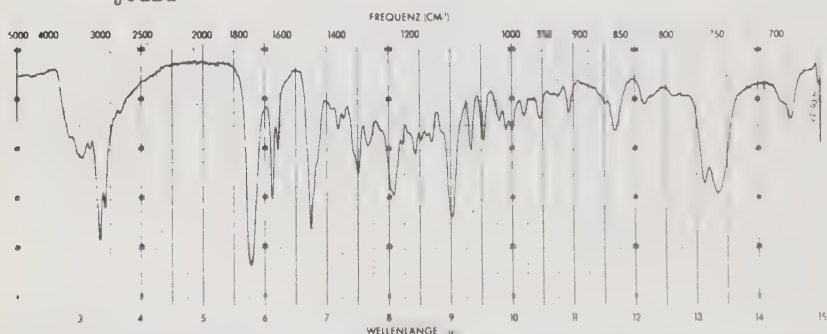
Nr. 8 Kondensationsprodukt aus o-Aminobenzaldehyd und Desmethyl-dehydro - dihydrogelsemin



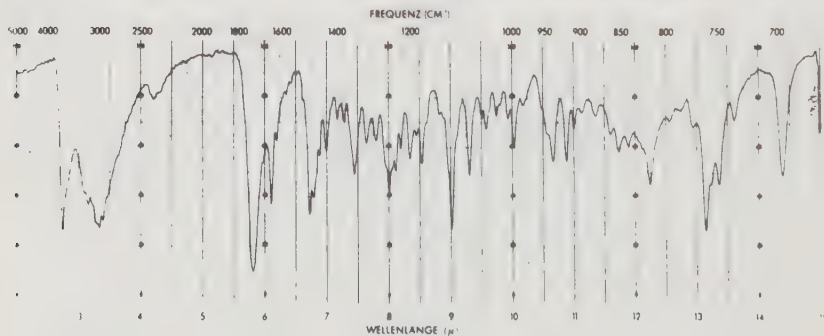
Nr. 9 Kondensationsprodukt aus HCN (in Eisessig) und Desmethyl - dehydro - dihydrogelsemin



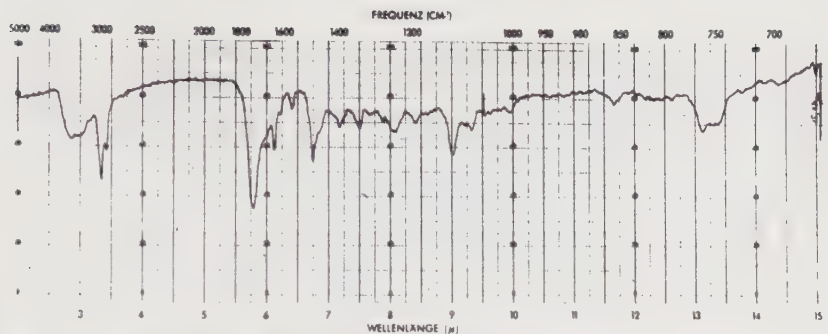
Nr. 10 Reaktionsprodukt aus Desmethyl - dehydrobase und Methyljodid



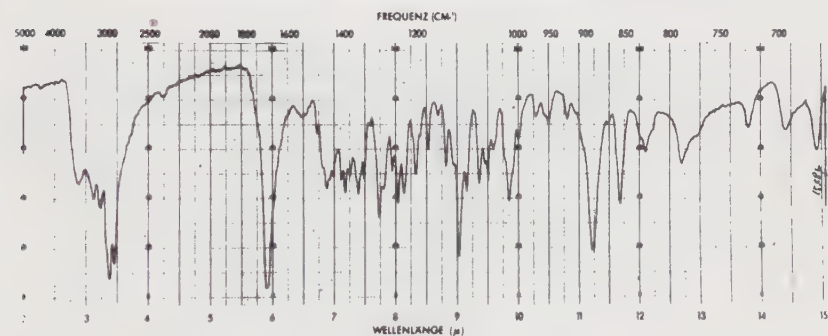
Nr. 11 Basisches Oxydationsprodukt aus Desmethyl-dehydrobase und Wasserstoffsuperoxyd (Pseudobasenmethyläther? Kr 100)



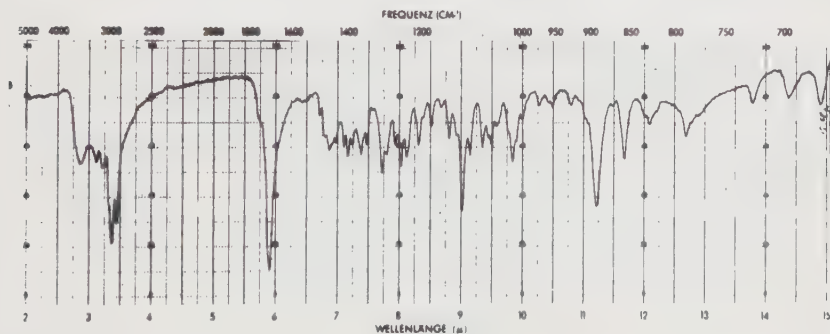
Nr. 12 Neutrales Oxydationsprodukt aus Desmethyldehydrobase und Wasserstoffsuperoxyd (Hydroxylaminderivat, Kr 98)



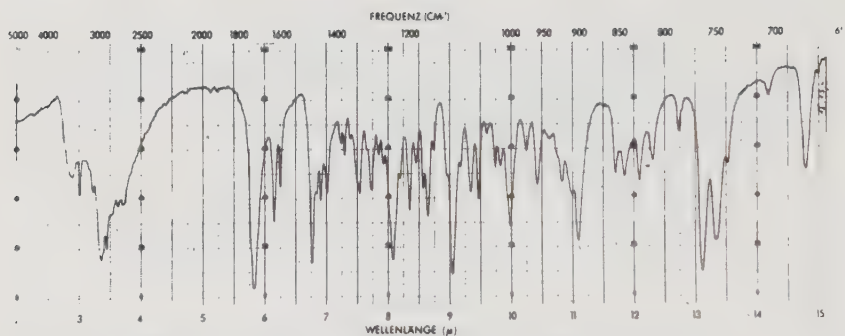
Nr. 13 Neutrales, amorphes Oxydationsprodukt aus Demethyl - dehydrobase und Wasserstoffsperoxyd (Kr 99)



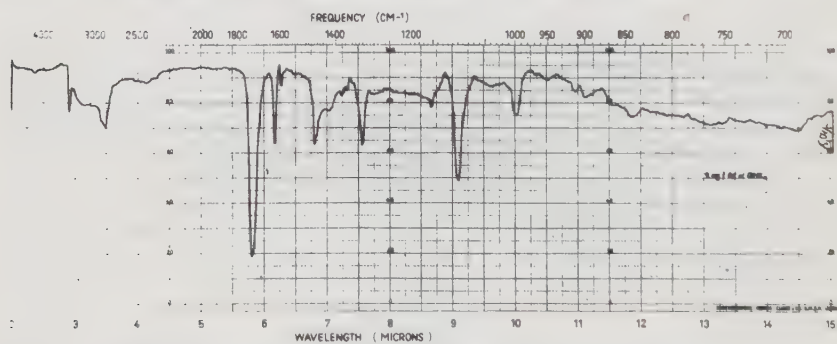
Nr. 14 Oktahydroderivat der Demethyl - dehydrobase



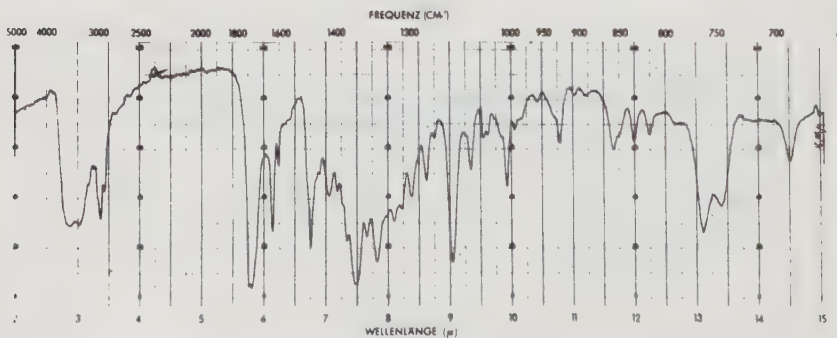
Nr. 15 Hexahydroderivat des Desmethyl - dihydrogelsemins



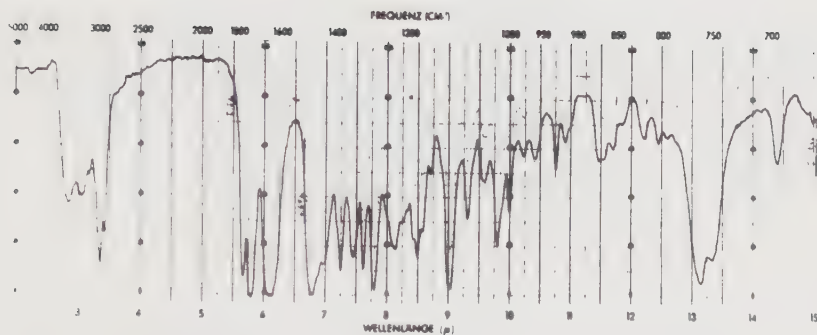
Nr. 16 Desmethyl - dihydrogelsemin (Secundäre Base)



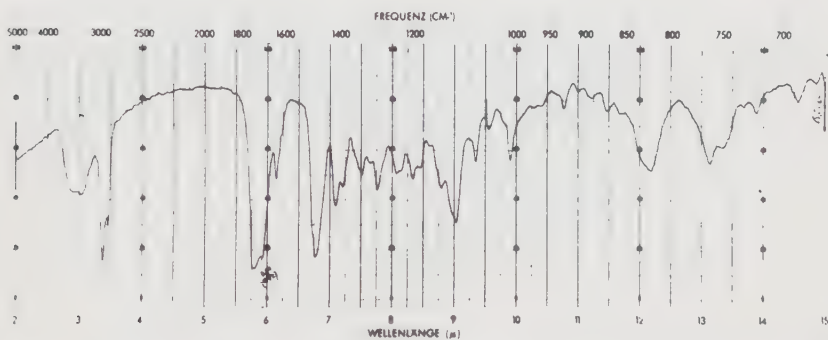
Nr. 17 Desmethyl - dihydrogelsemin, in Chloroform



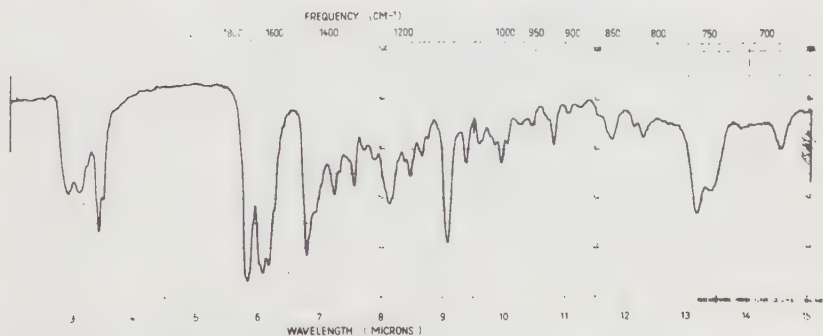
Nr. 18 Nitrosamin des Desmethyl - dihydrogelsemins



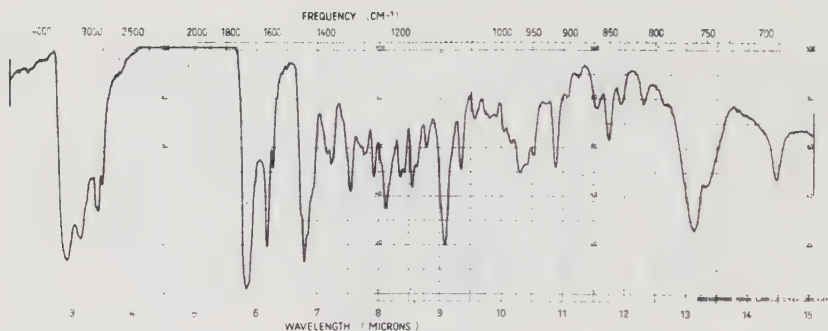
Nr. 19 Acetylderivat des Desmethyl - dihydrogelsemins



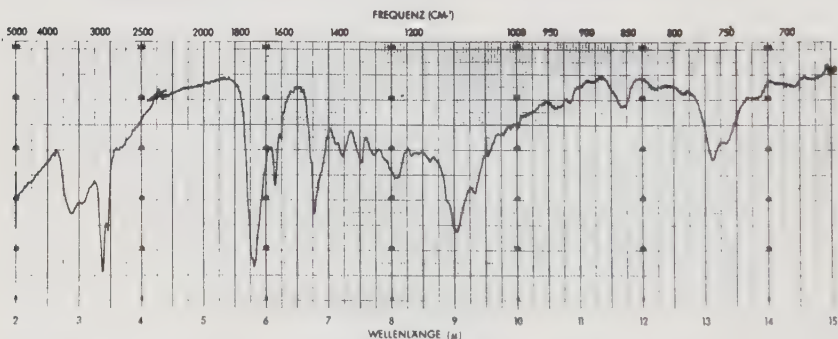
Nr. 20 Neutrales Reaktionsprodukt aus Chloral und sekundärer Base



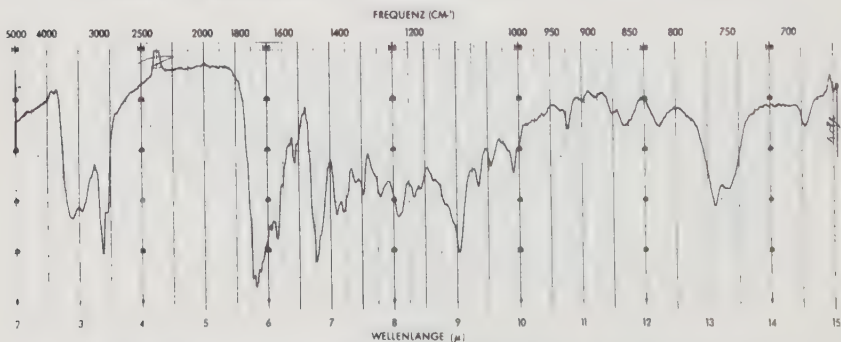
Nr. 21 N-Formylderivat aus Formamid und sekundärer Base



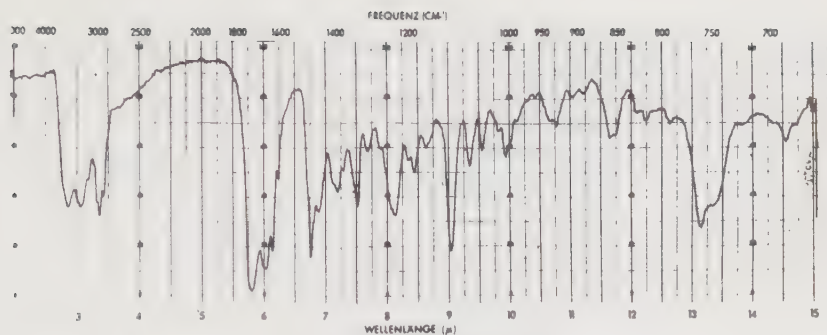
Nr. 22 Methojodid der secundären Base aus Methyljodid in Aceton



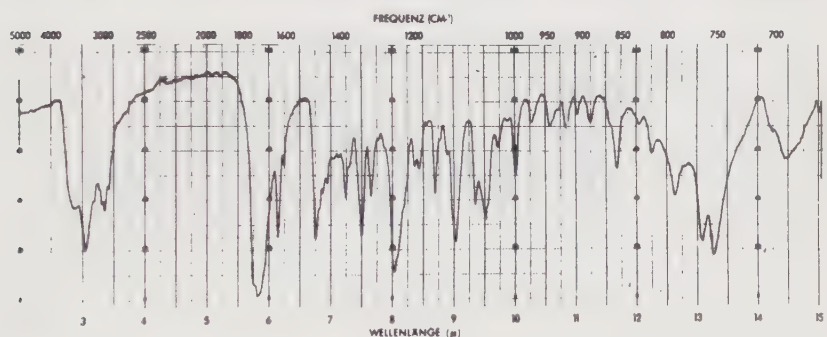
Nr. 23 Methylierungsprodukt aus Methyljodid und secundärer Base in Methanol



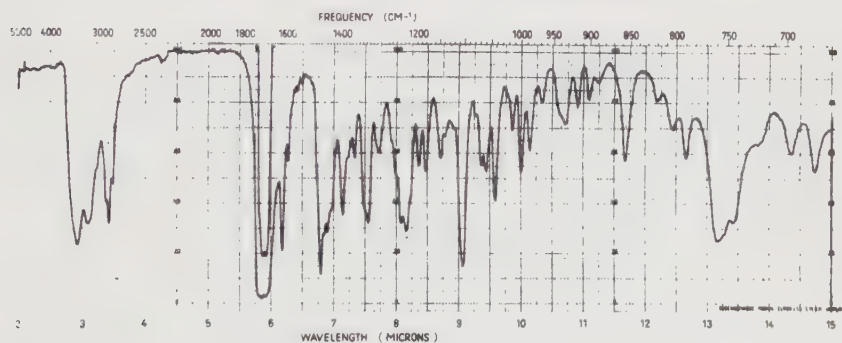
Nr. 24 Methylierungsprodukt aus Diazomethan und secundärer Base



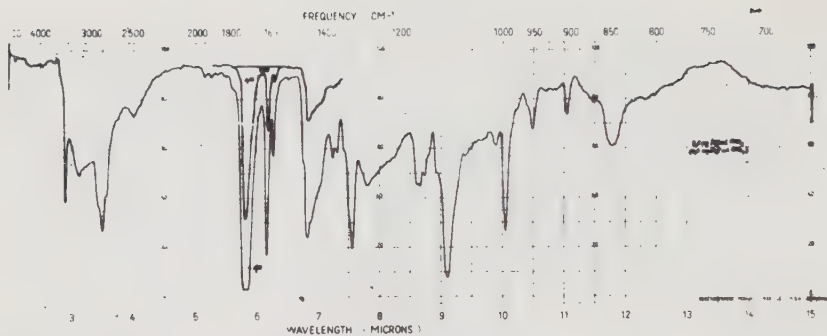
Nr. 25 N - Formyl - desmethyl - dihydrogelsemin (N-Formylderiv.)



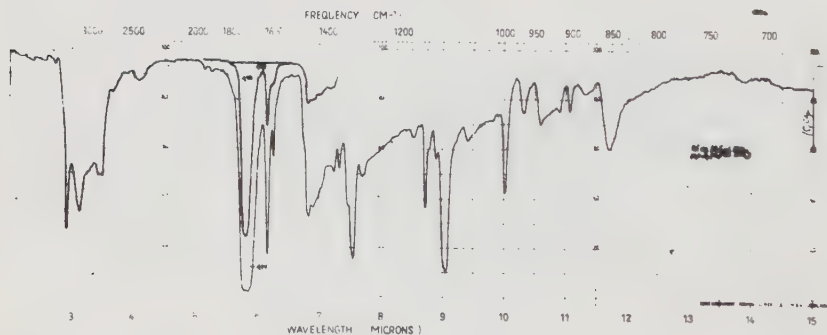
Nr. 26 N - Desmethyllactam



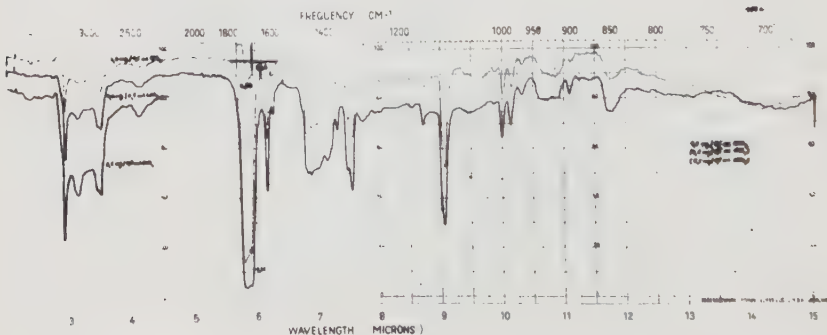
Nr. 27 N - Methyllactam



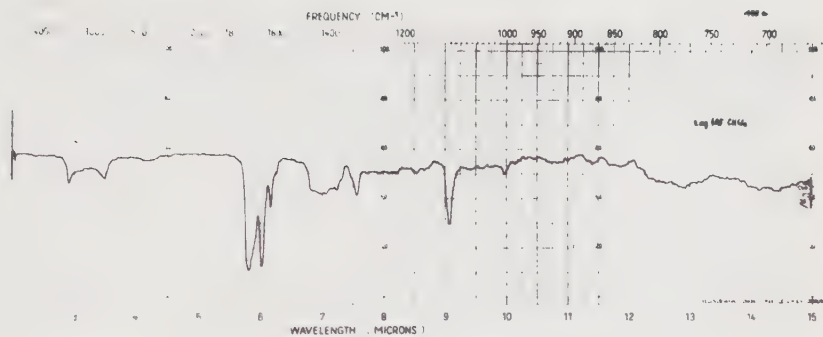
Nr. 28 Dihydrogelsemin, in Chloroform.



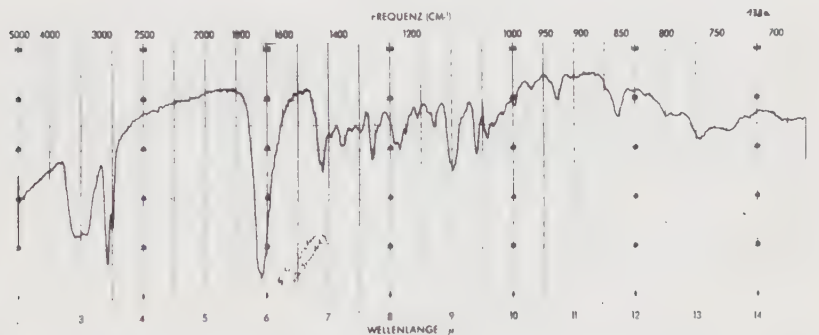
Nr. 29 N-Desmethyllactam, in Chloroform



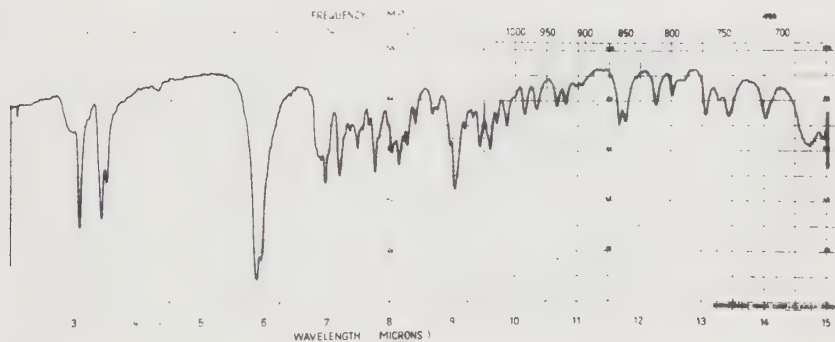
Nr. 30 N-Methyllactam, in Chloroform



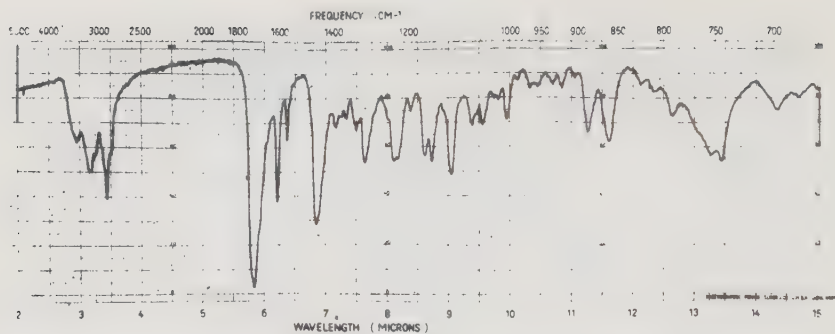
Nr. 31 N - Formylderivat, in Chloroform



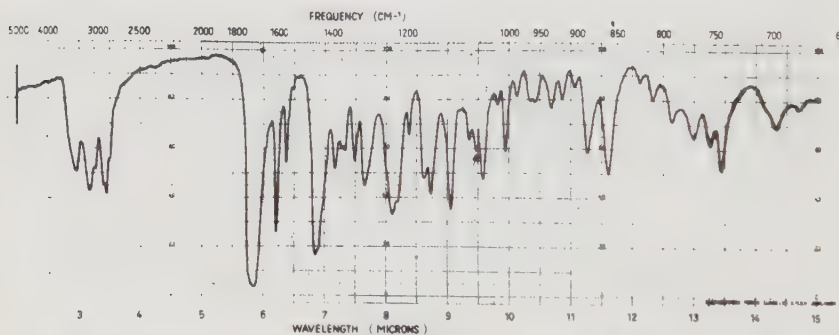
Nr. 32 Perhydrierungsprodukt des N - Desmethyllactams



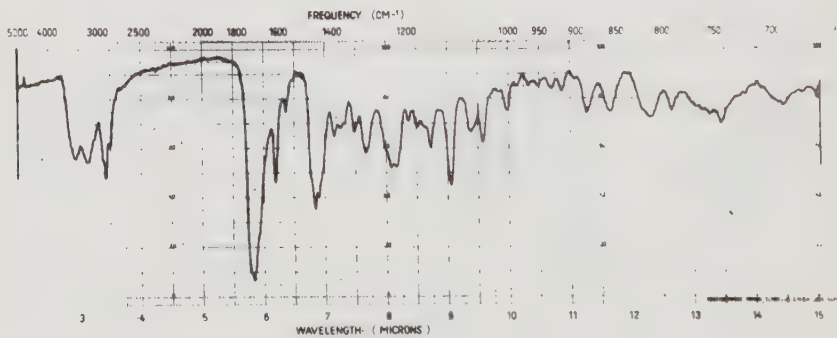
Nr. 33 Perhydrierungsprodukt des N - Methyllactams



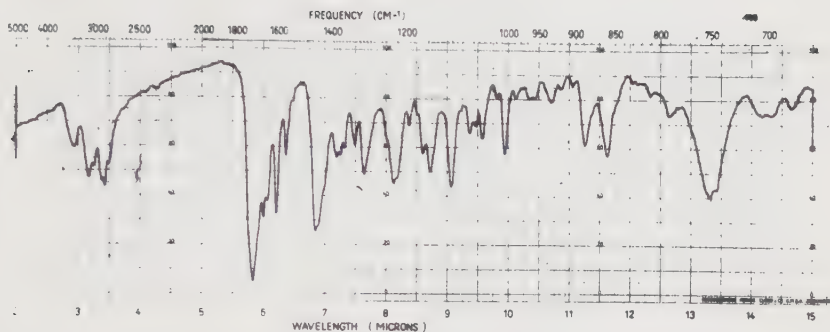
Nr. 34 Bromierungsprodukt des N-Desmethyllactams



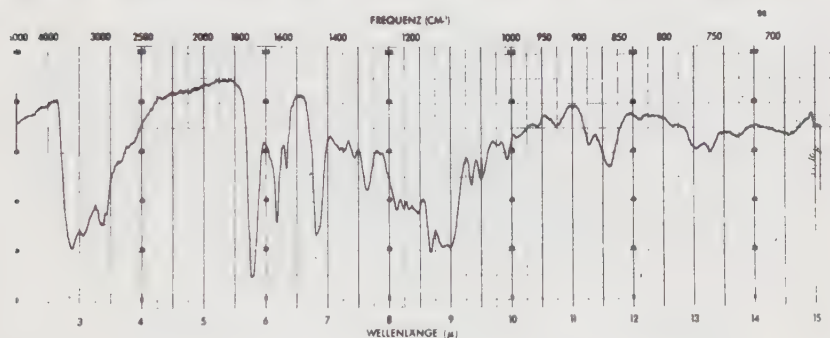
Nr. 35 Hauptprodukt aus der Bromierung des N-Methyllactams



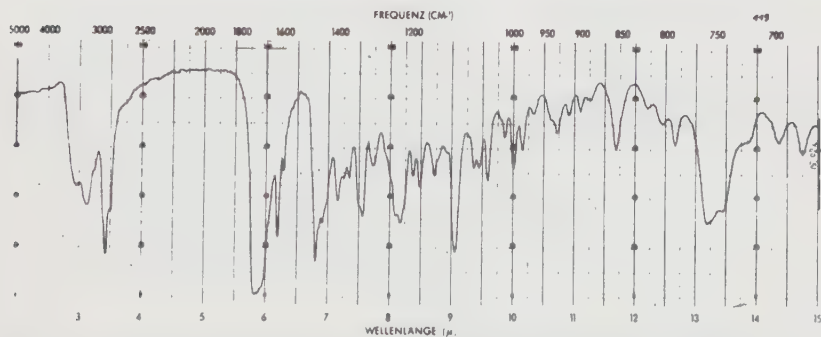
Nr. 36 Nebenprodukt aus der Bromierung des N-Methyllactams



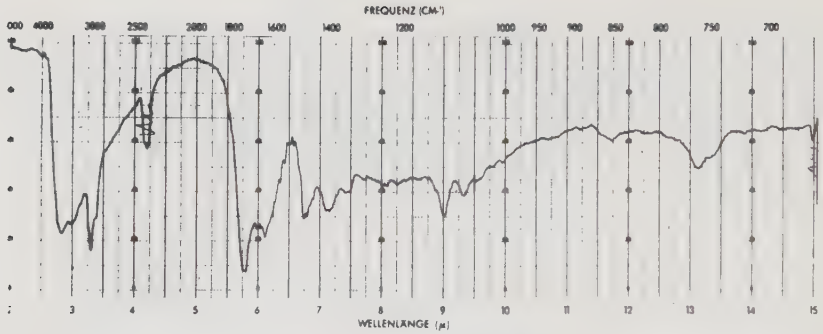
Nr. 37 Hauptprodukt aus der Bromierung des N-Formylderivates



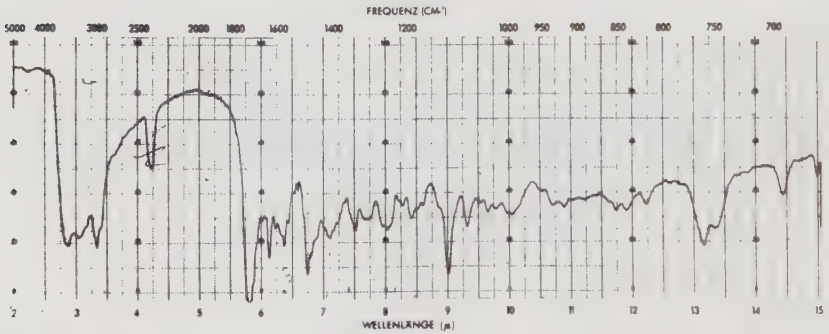
Nr. 38 Bromierungsprodukt der Desmethyl - dehydrobase



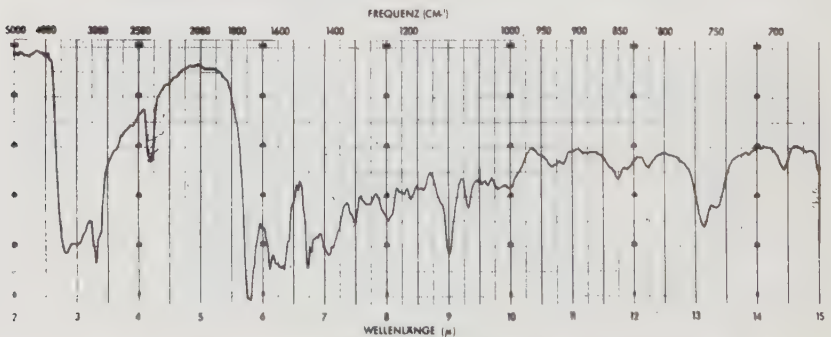
Nr. 39 Neutrales Umlagerungsprodukt des Aminoxyds (N-Methylact.)



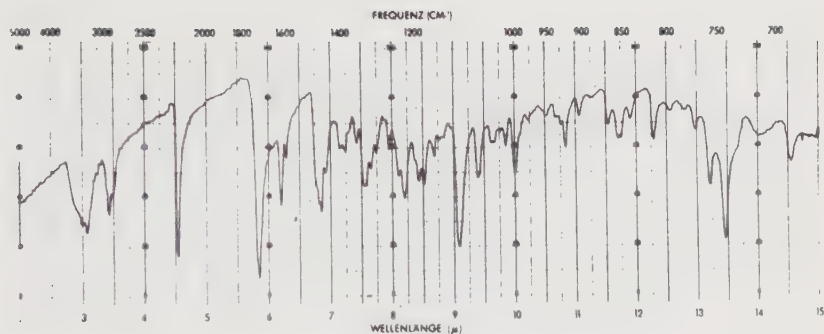
Nr. 40 Aminoxyd aus Dihydrogelsemin und Wasserstoffsuperoxyd



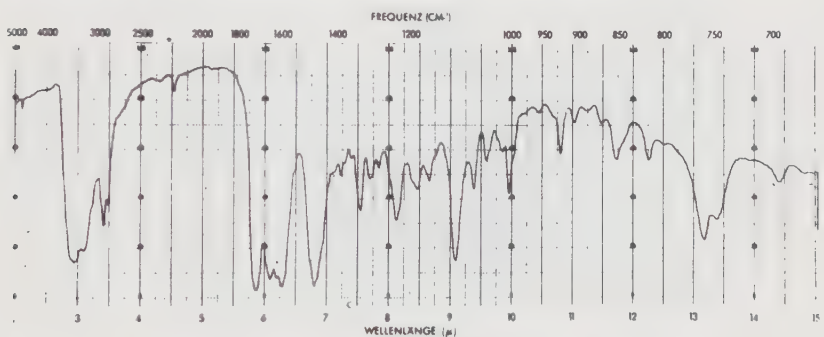
Nr. 41 Basisches Reaktionsprodukt aus Dihydrogelsemin und Wasserstoffsuperoxyd (Kr 113 b)



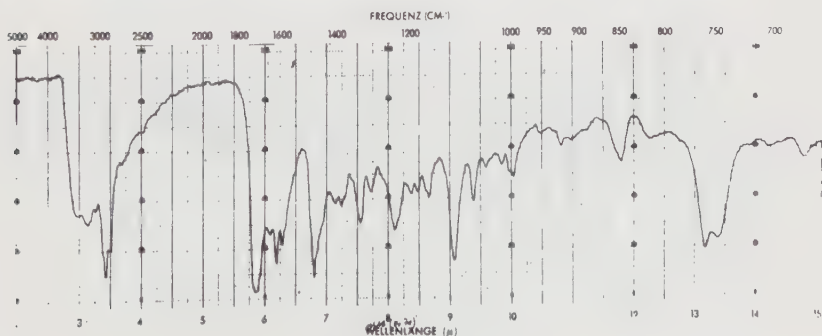
Nr. 42 Basisches Reaktionsprodukt aus Dihydrogelsemin und Wasserstoffsuperoxyd (Kr 113 c)



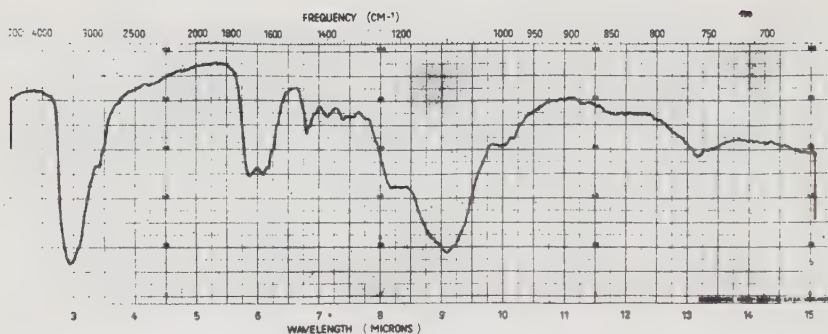
Nr. 43 Nitril aus Dihydrogelsemin und Bromcyan



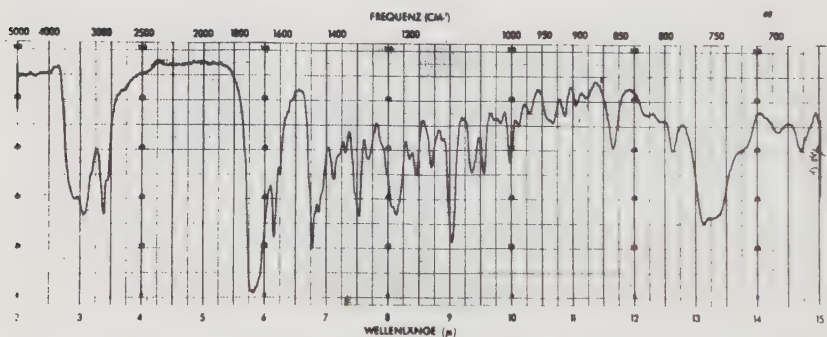
Nr. 44 Neutralstoff aus Dihydrogelsemin und Bromcyan



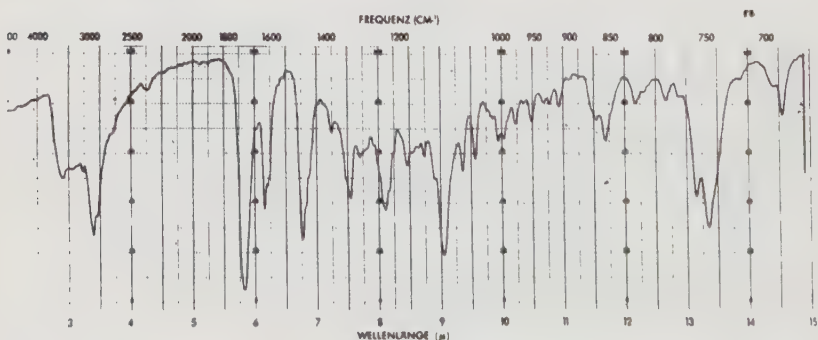
Nr. 45 Sekundäre Base aus dem Bromcyanabbau des Dihydrogelsemins



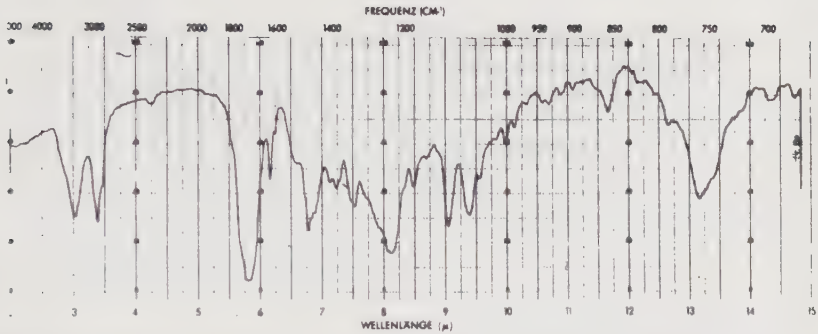
Nr. 46 „Roter Stoff“ aus dem Bromcyanabbau des Dihydrogelsamins



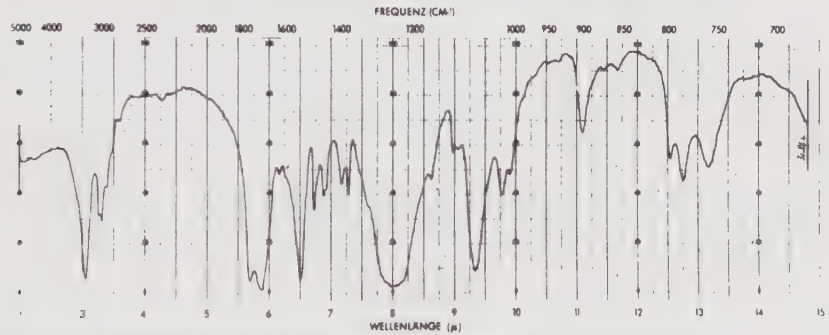
Nr. 47 Lactamgemisch: N-Desmethylactam + N-Methylactam



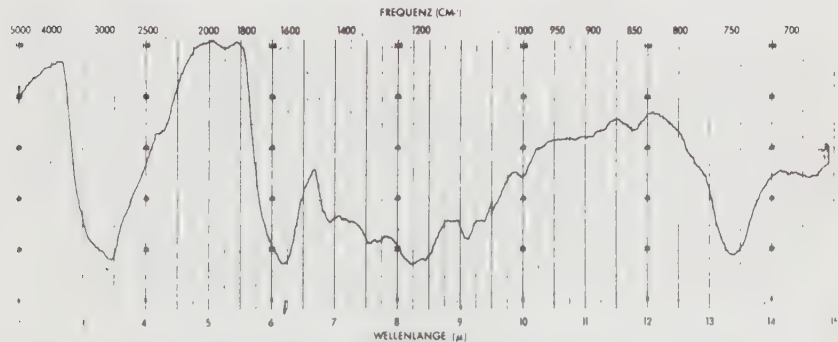
Nr. 48 Pseudobasenmethyläther aus Dihydrogelsamin und Azo-dicarbonester



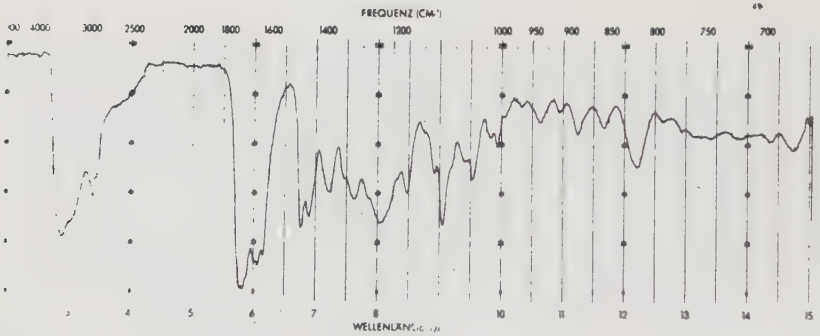
Nr. 49 Gelbes, amorphes Zersetzungsprodukt der Pseudobase
(aus Dihydrogelsemin und Azodicarbonester) Kr 58 a



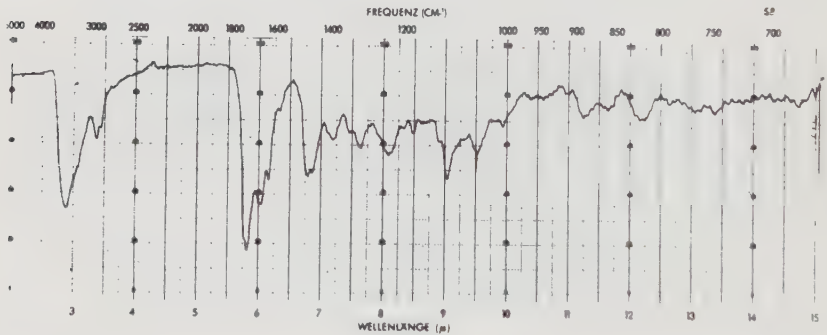
Nr. 50 Kristallines Zersetzungsprodukt der Pseudobase (aus
Dihydrogelsemin und Azodicarbonester) Kr 58 b



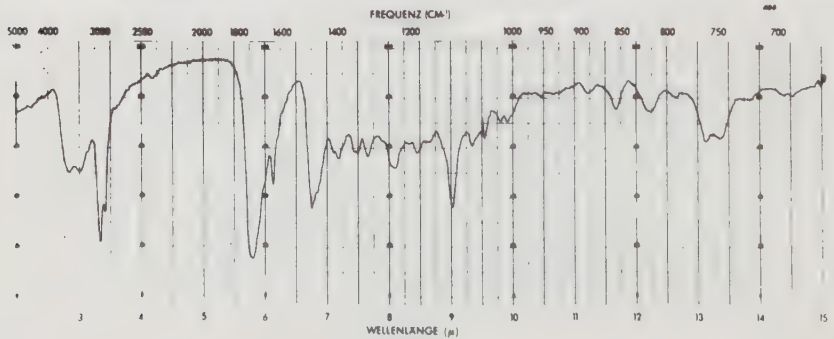
Nr. 51 Gelbes, amorphes Nebenprodukt aus der Permanganatoxy-
dation von Dihydrogelsemin



Nr. 52 „Bromcarbonsäure“



Nr. 53 Neutrales Nebenprodukt der bromierten Gelseminoxydationsprodukte



Nr. 54 Neutrales Reaktionsprodukt der „Bromcarbonsäure“ mit Salzsäure

UV-Spektren

Die UV-Spektren von Gelsemin und den meisten der hier behandelten Derivate zeigen 3 Maxima bei 215, 250 und 280 m μ .

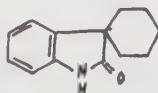
Das Maximum bei 215 m μ ist dem aromatischen Teil des Moleküls zuzuordnen. Die bei 250 und 280 m μ liegenden Maxima sind für die Oxindolstruktur charakteristisch.

Jones und Stevens⁽¹⁵⁾ führen mehrere Vergleichssubstanzen an: Cyclo-hexan-spiro-3-oxindol

$\lambda_{\max}$ 249 m μ , 279 m μ

3,3 Dimethylindol:

$\lambda_{\max}$ 248 m μ , 279 m μ



In alkalischer Lösung ist das Gelseminspektrum wesentlich von dem in saurer Lösung verschieden. Es zeigt in alkoholischer Natronlauge nur 1 Maximum bei 260 m μ . Nach Prelog⁽¹⁶⁾ sind folgende Strukturen an diesen Änderungen beteiligt:



Nach der Reduktion des Gelsemins mit Lithiumaluminiumhydrid zum Tetrahydrodesoxygelsemin geht das Oxindolspektrum in ein Monomethylanilinspektrum über: $\lambda_{\max}$ 211, 240, 295 m μ .

Das von uns hergestellte Tetrahydrodesoxygelsemin zeigt das gleiche Spektrum.

Gelsemin kann unter scharfen Bedingungen an Na acetyliert werden! (Acetanhydrid und Eisen (III)chlorid). Das UV-Spektrum ändert sich erheblich. Es ist nur 1 Maximum bei 230 m μ zu sehen⁽¹⁶⁾. Dihydrogelsemin (Kurve 7) verhält sich im UV-Spektrum wie Gelsemin.

Unsere Desmethyldehydrobase (Kurve 1) hat ebenfalls das gleiche Spektrum. Die Maxima liegen unverändert bei 214, 250 und 280 m μ . Der Chromophor wurde bei der Oxydation also nicht verändert. Das wird auch durch das Verhalten mit methanolischer Natronlauge be-

stätigt, es liegt nur 1 Maximum bei 260 μ vor (Kurve 2). $n/10$ Salzsäure verändert das Spektrum nicht, das erste Maximum wird wohl durch das wäßrige Lösungsmittel nach 211 verschoben. Auch eine Verätherung der Pseudobase mit Methanol wird nicht sichtbar, das Verhältnis der Extinktionen zueinander bleibt gleich. Beim Hydrojodid (Kurve 6) und beim Perchlorat ist nur das Maximum bei 280 nach 285 bzw. 283 μ verschoben.

Die Oktahydrobase aus der Desmethyldehydrobase zeigt nur noch 1 Maximum bei 215 μ , der Oxindolchromophor ist also verschwunden (Kurve 4).

Das amorphe Bromierungsprodukt (Kurve 5) besitzt das gleiche Spektrum wie die Bromderivate der Neutralstoffe. Bei diesen nehmen wir eine Bromierung des Benzolkerns an. Dadurch wird die Beeinflussung des UV-Spektrums erklärbar. Es sind alle 3 Maxima vorhanden, auch die Extinktionen haben das gleiche Verhältnis zueinander, aber die Maxima sind nach 219, 260 und 300 μ verschoben

Die aus Gelsemin mit Kaliumpermanganat erhaltene bromierte Carbonsäure ("Bromcarbonsäure" (Kurve 20) enthält im Molekül nur ein Bromatom, das wahrscheinlich im aromatischen Teil des Moleküls eingeführt wurde. Die Maxima liegen bei 217, 255 und 290 μ . Prelog und Mitarbeiter¹⁶⁾ stellten aus Gelsemin und Brom in Chloroform ein Dibromderivat her, das in der Vinylseitenkette ein Brom addierte und als Hydrobromid vorlag. Die Maxima liegen bei 260 und 290 μ . Dies beweist, daß auch eine Bromierung im aliphatischen Teil des Moleküls bathochrom wirkt.

Eine Substitution der Bromcarbonsäure in der Seitenkette ist nicht möglich, da diese ja zur Carboxylgruppe abgebaut ist.

Die Verschiebung der Maxima bei der Bromierung unserer Desmethyldehydrobase und der Lactame ist größer als im Fall der Bromcarbonsäure und der Prelog'schen Verbindung (20 μ statt 10 μ). Das kann mit einer zweifachen Bromsubstitution erklärt werden.

Das Reaktionsprodukt der Desmethyldehydrobase mit Kaliumcyanid in Eisessig zeigt keinen nennenswerten Unterschied gegenüber der reinen Base. Eine N_a -Acetylierung kann daher ausgeschlossen werden.

Die bei der Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd entstehenden Produkte zeigen ebenfalls das unveränderte Oxindolspektrum. Alle Veränderungen in diesem Bereich können daher ausgeschlossen werden.

Beim Kondensationsprodukt mit o-Aminobenzaldehyd (Kurve 3) ist eine Verschiebung des Maximums bei 280 nach 290 m μ und ein zusätzliches Maximum bei 420 m μ festzustellen. Das Maximum bei 420 m μ ist für die gelbe Farbe verantwortlich, die beim Einbau in das neue Ringsystem entsteht.

Das Desmethyl Dihydrogelsemin (Kurve 8) zeigt wieder das Gelsemin-Spektrum mit dem unveränderten Oxindolchromophor. Auch das Perchlorat (Kurve 11) hat das gleiche Spektrum. Das Nitrosamin (Kurve 12) ist etwas verändert, doch ist der Oxindolchromophor ebenfalls vorhanden. Das Maximum bei 280 m μ ist zu einer flachen Schulter geworden, das Maximum bei 250 m μ ist verschoben nach 245. Außerdem ist eine Schulter bei 320 m μ vorhanden. Man muß allerdings berücksichtigen, daß das Produkt nicht ganz rein war, die Schulter bei 320 m μ könnte durchaus von einer gelben Verunreinigung herrühren.

Die Nitrosogruppe hat also bereits einen kleinen Einfluß auf die Absorption.

Die Formylierungsprodukte des Desmethyldehydrogelsemins sind unverändert, lediglich das mit Chloral erhaltene Produkt ist verändert (Kurve 13): Das flache Maximum bei 281 m μ ist vollständig verschwunden. Das ist auch beim Acetylderivat (Kurve 10) der Fall, aber bei letzterem ist auch das Maximum bei 250 m μ aufgehoben. Kleine Einbuchtungen in den Kurven rühren wohl von nicht acetylierten bzw. formylierten Verunreinigungen her, beide Derivate sind ja nicht kristallin. Wie bereits erwähnt, gibt nach Prelog auch das Gelsemin ein Acetylderivat, allerdings nur in Gegenwart von FeCl₃. Unser Spektrum gleicht jenem, also müssen wir ebenfalls eine Acetylierung von N_a annehmen. Welche Folgereaktionen dazu führte, daß N_b trotzdem neutral ist, geht aus dem UV-Spektrum nicht hervor.

Das Perhydrierungsprodukt (Kurve 9) des sekundären Amins ist gleich dem des Hydrierungsproduktes aus der Schiffschen Base; der Oxindolchromophor ist aufgehoben.

Beim N_a -Methyl-Dihydrogelsemin liegen die Maxima bei 258 und 281 μ (²⁸). Unser methyliertes Dihydrogelsemin (an N_b methyliert) absorbiert bei 283, 250 und 225 μ . Das durch Methylieren des Desmethyldihydrogelsemins in Aceton mit Methyljodid erhaltene Methojodid besitzt die gleiche Lage der Maxima.

Eine Methylierung von N_a kann also im UV-Spektrum erkannt werden.

Das Aminoxyd aus Dihydrogelsemin (Kurve 16) hat nur noch 2 Maxima bei 215 und 250 μ , es ähnelt in seiner Form und dem Verhältnis der Extinktionen zueinander sehr dem N-Nitrosoderivat des Desmethyldihydrogelsemins. Die Pseudobase aus Dihydrogelsemin mit Azodicarbonester zeigt im wesentlichen auch das Oxindol-spektrum, nur sind die Extinktionen verändert.

Das N-Methyllactam (Kurve 14), N-Desmethyllactam und das N-Formylderivat absorbieren bei 215, 250 und 281 μ , haben also das unveränderte Oxindolgerüst.

Die Bromierungsprodukte der drei Neutralstoffe sind unter sich völlig gleich. Das Nebenprodukt der Bromierung aus dem N-Methyllactam (Kurve 23) weicht dagegen davon ab. Zwar zeigt es auch die Maxima bei 280, 250 und 215 μ , ist also noch Oxindol, auch die Verhältnisse der Extinktionen stimmen damit überein, aber daneben treten noch 3 Maxima bei 245, 255 und 260 μ auf. (Auch das aus dem Formylderivat bei der Bromierung erhaltene dritte Nebenprodukt, das also dem Nebenprodukt aus dem N-Methyllactam entspricht, zeigt das gleiche Spektrum der Kurve 23, was ein weiterer Beweis für die Identität beider Verbindungen ist.)

Diese gleichen vier Banden zeigt das mit Diäthylamin alkalisierte rote Produkt, das mit Bromcyan aus Dihydrogelsemin und anschließender Verseifung mit Salzsäure gewonnen wurde, wenn auch der übrige Teil des Spektrums abweicht. Die Analogie zwischen dem Bromcyanabbau und der Permanganatoxydation wird dabei erneut sichtbar.

Das Hauptbromierungsprodukt des N-Methyllactams (Kurve 22), des N-Formylderivates und des N-Desmethyllactams zeigen eine Verschiebung der Maxima nach längeren Wellen um 10-20 μ . Die Maxima liegen bei 220, 260 und 300 μ .

Ein von den übrigen Derivaten abweichendes Spektrum zeigt die Carbonsäure aus Gelsemin mit Kaliumpermanganat (Kurve 19). Sie absorbiert bei 250 und 215 μ und zeigt Abflachungen zwischen 280 bis 310 und 330 bis 350 μ .

Der Methylester der "Bromcarbonsäure" (Kurve 21) absorbiert bei 218 und 260 μ , die Bromcarbonsäure selbst (Kurve 20), wie bereits erwähnt, bei 217, 255 und 290 μ .

Der aus Dihydrogelsemin mit Bromcyan und Verseifen mit Salzsäure erhaltene amorphe rote Stoff (Kurve 24) absorbiert bei 220 und 250 μ , Schulter bei 320-350 μ . Dieses Spektrum ändert sich weder mit Salzsäure noch mit schwefliger Säure, mit Diäthylamin entstehen unter Entfärbung die erwähnten drei dicht nebeneinander liegenden Maxima 250, 255 und 260 μ (Kurve 25).

Der aromatische Teil des Moleküls wird vielleicht durch die Oxydation mit angegriffen, die Extinktionen sind wesentlich von denen im Dihydrogelsemin verschieden, wenn die beiden Hauptmaxima bei 220 und 255 μ auch noch vorhanden sind.

Stoffbezeichnung	λ max, in Klammern log E			Lösungsmittel
Dihydrogelsemin Kurve 7 (Kr. 87)	214 (4,30)	250 (4,12)	281 (3,61)	Methanol
Desmethyldehydro- base, Kurve 1 (Kr 72)	214 (4,48)	250 (4,10)	281 (3,46)	Methanol
Desmethyldehydro- base, Kurve 2	265 (4,18)			n/10 NaOH in Methanol
Desmethyldehydro- base,	211 (4,18)	250 (3,90)	281 (3,28)	n/10 HCl
- mit Methanol be- handelt	215 (4,62)	250 (4,24)	281 (3,60)	Methanol
- Perchlorat (Kr 111)	215 (4,60)	250 (4,24)	283 (3,60)	Methanol
- Hydrojodid Kurve 3, (Kr 85 c)	215 (4,38)	250 (3,98)	285 (3,30)	Methanol
- Perhydrierungs- produkt Kurve 4, (Kr 64 d)	211 (4,10)	250 (Schulter)	281	Methanol
- Bromierungsprodukt Kurve 6, (Kr 92)	219 (4,30)	260 (3,78)	300 (3,15)	Methanol
- Reaktionspr. mit KCN, (Kr 95)	213 (4,62)	251 (4,22)	283 (3,54)	Methanol
- Methylierung mit Methyljodid (Kr 94)	215	250 qualitativ	281	Methanol

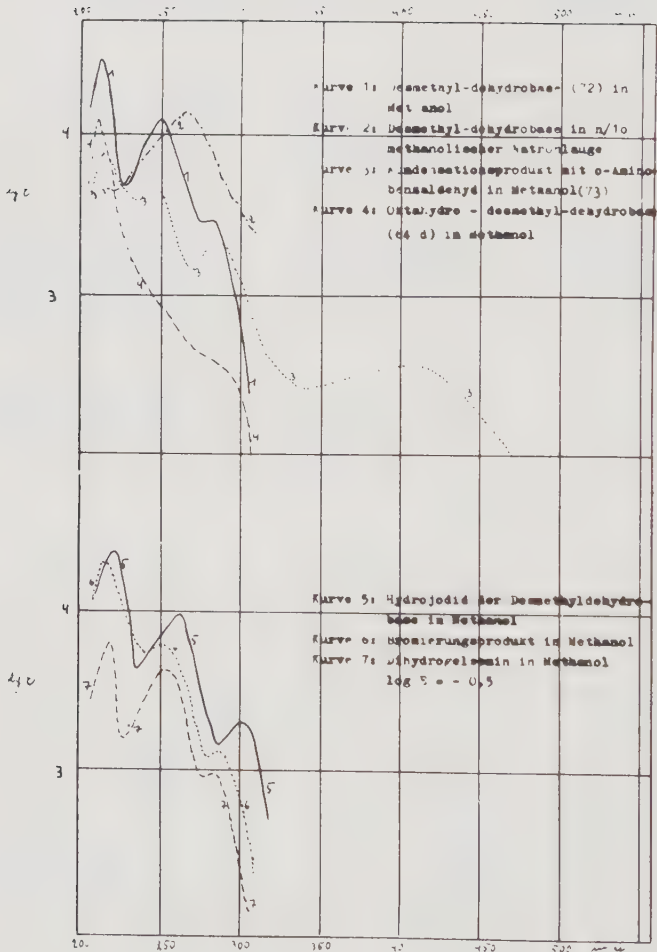
- Oxydationspr. mit H ₂ O ₂ -Neutralstoff (Kr 98)	215	250	281	Methanol
	qualitativ			
- Base (Kr 99)	215	250	281	Methanol
	qualitativ (Schulter)			
- Base (Kr 100)	215	250	281	Methanol
	qualitativ (Schulter)			
- Kondensationspr. mit o-Aminobenzaldehyd Kurve 5, (Kr 73 b)	215	250	290 420 (3,89)(3,68)(3,30)(2,56)	
Desmethyldihydro- gelsemin Kurve 8, (Kr 71)	215	250	281 (4,16) (3,82) (3,19)	Methanol
- Perchlorat Kurve 11, (Kr 74)	215	250	281 (4,07) (3,84) (3,12)	Methanol
- Perhydrierungspr. Kurve 9, (Kr 75 c)	210	qualitativ		Methanol
- Nitrosamin Kurve 12, (Kr 76 a)	215	243	(281) (320) (4,56) (4,48) (Schulter: 3,54 2,70)	Methanol
- Acetylderivat Kurve 10, (Kr 93)	217	(280) (340) qualitativ (Schulter)		Methanol
- Neutralstoff aus Chloral Kurve 13, (Kr 96)	215	250	(281) qualitativ (Schulter)	Methanol

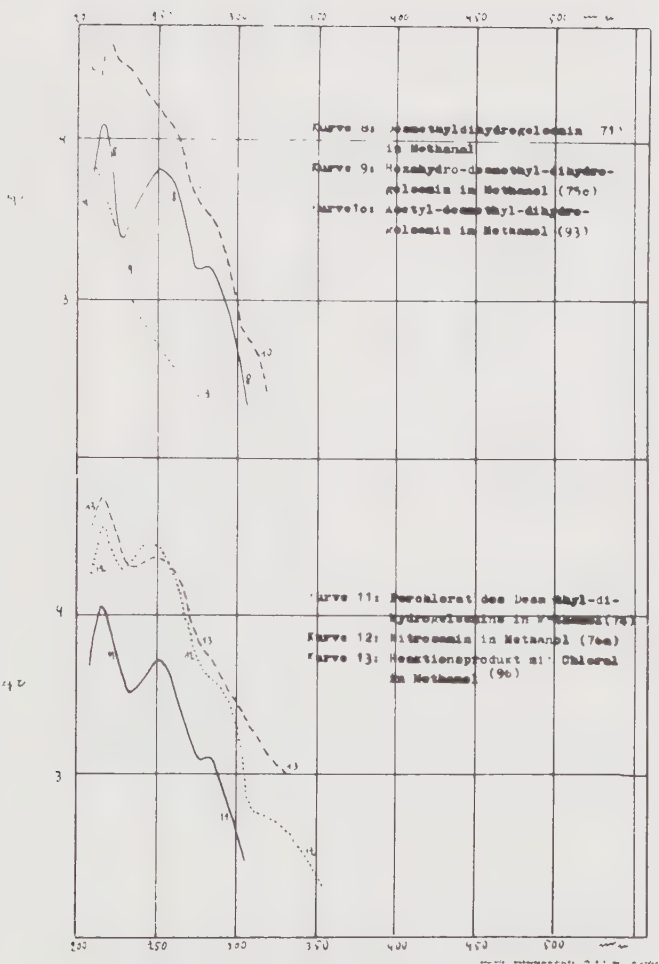
- Neutralstoff aus Diazomethan (Kr 80)	215	250	(281) qualitativ (Schulter)	Methanol
- Neutralstoff aus Methyljodid (Kr 90)	215	250	(281) qualitativ (Schulter)	Methanol
- Neutralstoff aus Formamid (Kr)	215	250	281 qualitativ (Schulter)	Methanol
Methojodid aus Secund. Base mit CH_3J in Aceton	225	250	283 qualitativ	Methanol
Methojodid aus Dihydrogelsemin	225	250	283 (4,28) (3,79) (3,14) (Gewichtsverlust nicht bekannt. Molgewicht?)	Methanol
N-Methylactam Kurve 14 (Kr 103 a) (Substanz getrock- net)	215	250	281 (4,22) (3,86) (3,26)	Methanol
Perhydrierungsprod. des N-Methylactams Kurve 15 (Kr 126)	214		(4,25)	Methanol
N-Desmethylactam (Kr 104 a) (Substanz getr.)	215	250	283 (4,24) (3,87) (3,26)	Methanol
N-Formylderivat, sublimiert	215	250	281 (4,27) (3,83) (3,12)	Methanol

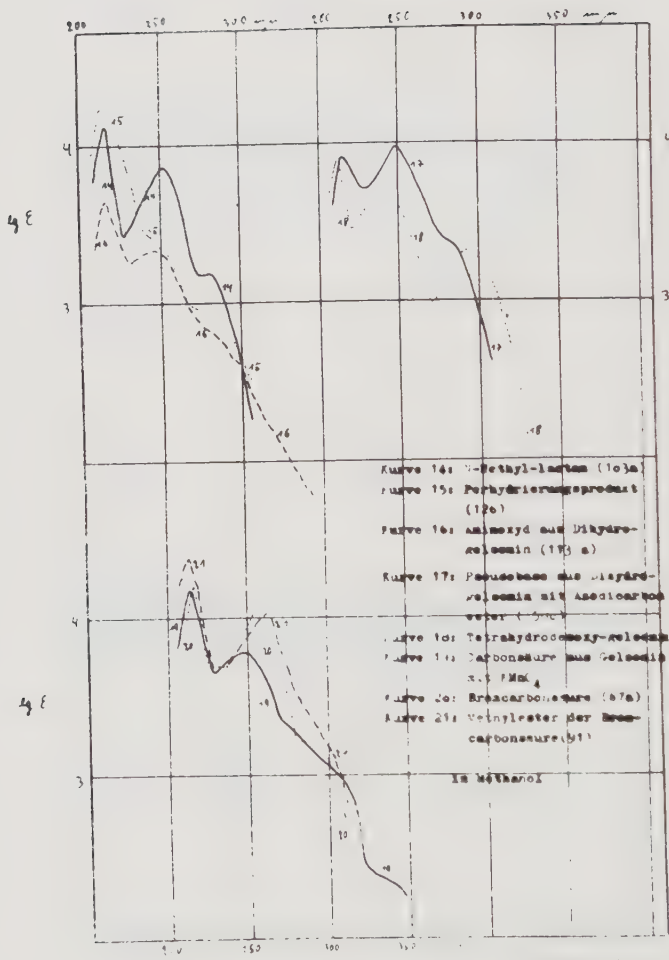
Bromierungsprodukte:					
Hauptprodukt aus N-Methylactam Kurve 22, (Kr 131)	220 (4,26)	260 (3,98)	300 (3,24)	305 (Schul- ter)	Methanol
Hauptprodukt aus N-Formyl (Kr 133)	220 (4,34)	260 (4,04)	300 (3,38)	305 (Schul- ter)	Methanol
- N-Desmethylactam (Kr 135)	220 qualitativ	260	300	305 (Schul- ter)	Methanol
- Nebenprodukt aus N-Methylactam (Kurve 23, (Kr 136)	215 qualitativ	250	255	260	Methanol
Nitril aus Dihydro- gelsemin mit Bromcyan (Kr 114)	216 (4,38)	250 (4,06)	281 (3,46)		Methanol
2. Neutralstoff neben Nitril aus Dihydrogelsemin mit Bromcyan (Kr 117)	215 (4,29)	250 (4,05)	281 (3,36)	320-350	Methanol
Roter Stoff aus Nitril mit Salzsäure Abb. 24, (Kr 137)	220 qualitativ	255	abgeflachte Schulter		Methanol
"	220	255	320-350 abgeflachte Schulter		n/10 HCl
" mit schwefliger Säure entfärbt	220	255	320-350 abgeflachte Schulter		Methanol

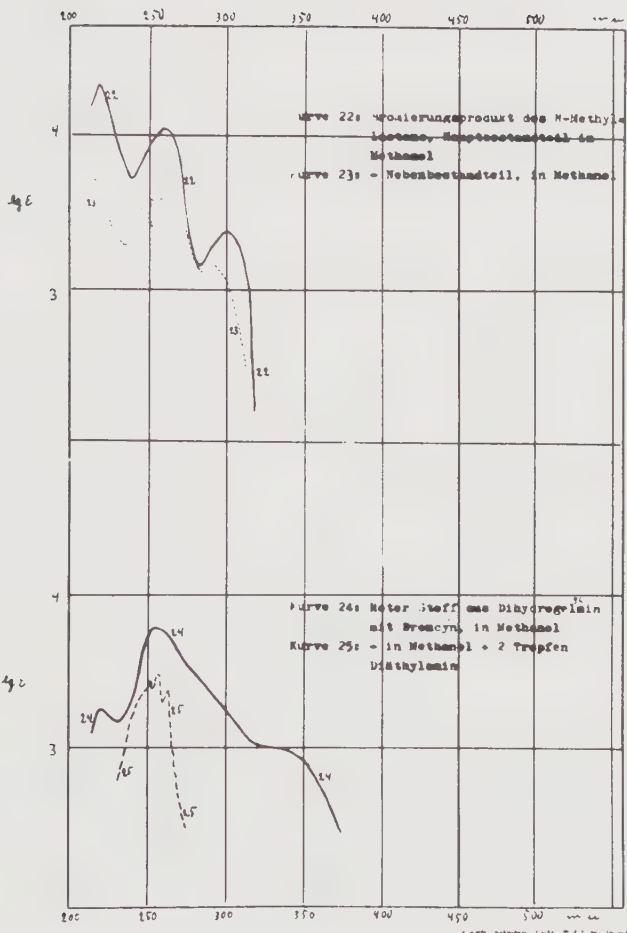
Roter Stoff aus Nitril + Diäthylamin Kurve 25	250	255	260	Methanol
Aminoxyd mit H_2O_2 (30 %) Kurve 16, (Kr 113 b)	215	250 qualitativ	281	Methanol
Pseudobasenmethyl- äther aus Dihydro- gelsemin mit Azodi- carbonester (Kr 57)	215 (4,42)	250 (4,20)	281 (3,56)	Methanol
Amorphes Produkt aus der Pseudobase (Kr 58 b)	215	250 qualitativ	281	Methanol
Kristallines Pro- dukt aus der Pseu- dobase Kurve 17 (Kr 58 c)	215	250 qualitativ	283	Methanol
Tetrahydrodesoxy- gelsemin Kurve 18 (Kr 62)	211 (3,99)	240 (3,74)	295 (3,22)	Methanol
Carbonsäure aus Gelsemin mit Per- manganat, Kurve 19	215	250 qualitativ	280-310 und 310-350 Ab- flachungen	Methanol
Bromcarbonsäure aus Gelsemin mit Permanganat und Bromierung Kurve 20 (Kr 67)	217 (4,22)	255 (4,04)	290(Schult.) (3,22) (Extinktionen ungenau, da kein genaues Molgewicht bekannt)	Methanol

Methylester der Bromcarbonsäure mit Diazomethan Kurve 21, (Kr 91)	218 (4,39)	260 (4,00)	(Molgewicht?)	Methanol
Bromcarbonsäure- ester aus Methanol- HCl	215 qualitativ	253	285 (Schul- ter)	
Perhydrierungspro- dukt aus N-Desme- thyllactam (Kr 138)	213 qualitativ			Methanol









Kernresonanzspektren

Die Protonenresonanzspektren wurden von Dr. habil. H. Fritz, Frankfurt (Main), an einem 60 MC NMR aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde CDCl_3 benutzt, in einem Fall wurde als Standard Tetramethylsilan beigelegt (Spektrum Kr 104 a). Die übrigen Spektren müssen nach der Chloroformlinie (das CDCl_3 ist nur etwa 90-prozentig) ausgerichtet werden. Sie liegt bei 436 cps. Die Integration konnte in einem Fall der großen Verdünnung wegen nicht mit dem Instrument vorgenommen werden, sie wurde durch Planimetrieren ausgeführt, die Werte wurden in das Spektrum eingezeichnet. Sämtliche Produkte wurden über P_2O_5 bei $105-110^\circ$, 2-3 mm Hg, etwa 12 Stunden getrocknet.

Das Spektrum des Gelsemins (Abb. 1) ist in einem Punkt von dem von Conroy veröffentlichten Gelseminspektrum verschieden. (Aufgenommen an einem 60 MC NMR) (Unser Spektrum muß um 5 cps nach links verschoben werden, die Chloroformlinie liegt bei uns bei 431 cps.)

Während bei uns 4 Banden bei 1,92 (115), 2,10 (126), 2,20 (132), 2,35 (141) PPM (cps) auftreten, sind in Conroy's Spektrum nur 3 bei 1,92, 2,20, 2,35 PPM zu sehen. Die Bande bei 2,10 PPM fehlt. Unsere Integrationskurve zeigt an der Stelle 3 H an, wir ordneten sie den H der N-Methylgruppe zu. Bei Conroy fällt sie also mit der Bande bei 2,20 PPM zusammen.

Das Fehlen der Bande bei 2,10 PPM in Conroys Spektrum ist etwas befremdend. Man muß annehmen, daß das für unser Spektrum verwendete Gelsemin mit dem Conroy's nicht vollständig identisch ist. Wir haben unser Alkaloid mit den bei verschiedenen Autoren veröffentlichten Daten verglichen: Der Schmelzpunkt, die spezifische Drehung in Chloroform und das IR-Spektrum sind fast gleich.

Schmelzpunkt: Gef.: $177-78^\circ$ (Monoskop) Lit.: 178°

$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{18} = + 14,00 \quad (c = 1,07 \%) \quad \left[\alpha \right]_{\text{D}}^{18} = + 15,90 \quad (c = 2 \%)$$

Unser IR-Spektrum ist gleich dem von Prelog veröffentlichten Spektrum. Das Auftreten der neuen Bande bei 2,10 PPM in unserem NMR Spektrum kann vielleicht so erklärt werden, daß wir ein

Stereoisomeres des Conroyschen Gelsemins vor uns haben. An der Zuordnung der Bande zu der N-Methylgruppe kann kaum gezweifelt werden.

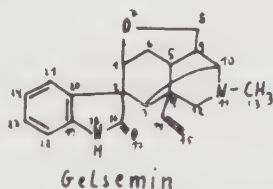
Bei 9,0 PPM (565 cps) liegt die Bande für die H am NH der Oxindolgruppe.

Im Bereich von 7,5 (450) bis 6,5 (385) PPM (cps) erscheinen eine Reihe von Banden, für die nach Conroy ²⁾ außer dem H des Chloroforms der aromatische Teil des Moleküls verantwortlich ist.

Die Vinylseitenkette macht sich in dem Bereich von 6,6 (385) bis 6,0 (360) und 5,1 (310) bis 4,7 (285) PPM (cps) bemerkbar.

Die Resonanz der Wasserstoffatome an C8 und C9 ($-O-CH_2-$; $O-CH_2-CH$) wird in den Banden bei 4,20 (250) und 4,02 (240); 3,94 (236) und 3,76 (226) PPM (cps) sichtbar. ($J = 10$ cps)

Bei 3,45 PPM liegt ein Dublett, das N-CH ^C_{CH} und OCH (C 10 und 3) zugeordnet werden muß. Die 4 Banden bei 2,86 (170) und 2,69 (160); 2,38 (141) und 2,21 (131) PPM (cps) ($J = 10$ cps) entsprechen der N-CH₂-Gruppe (C 12) und das Singlett bei 2,10 (126) den 3 H an der Methylgruppe (C 13).



Im Dihydrogelsemin (Abb. 2) ist wieder die NH Bande bei 612 cps, die Chloroformbande und die Aromatenbanden von 450-370 cps zu sehen.

Die von der Vinylgruppe verursachten Schwingungen fallen weg. Dafür wird bei 50-40 cps das Triplet einer CH₃ Schwingung einer Äthylgruppe (C 15) sichtbar. Bei 80 cps ist ein sehr kleines Triplet vorhanden.

Im Bereich von 250-100 cps sind erstaunlich viele Veränderungen eingetreten. Die Vinylseitenkette sitzt ja angular, ist also keinem H benachbart, daß ihre Umwandlung in eine Äthylgruppe

trotzdem auch die Lage anderer Banden wesentlich beeinflusst, kann nur so gedeutet werden, daß die räumliche Nachbarschaft, auch wenn keine Bindung vorliegt, die Abschirmung der Protonen wesentlich beeinflusst. Am stärksten muß sich das bei dem C-Atom 12 bemerkbar machen. Das ist auch der Fall. Im Bereich von 100-180 cps sind zwar immer noch 6 Hauptbanden da, aber ihre Lage ist anders. Sogar die Bande der N-Methylgruppe ist etwas verschoben.

Die H in der Nachbarschaft des O sind dagegen fast unbeeinflusst geblieben. Auch das Dublett bei 206, das dem N-CH (C 10) zugeordnet wurde, liegt an derselben Stelle.

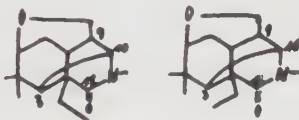
Das NMR Spektrum der Desmethyldehydrobase (nicht mit Methanol in Berührung gekommen) (II, Abb. 4 und 5) zeigt die NH Bande bei 510 cps, also nach niedrigeren Frequenzen verschoben. Dem Komplex der Aromaten- und der Chloroformschwingung ist eine Bande bei 460 cps vorgelagert. Die Integrationskurve zeigt ein H an. Dieses Singlett entspricht dem H an C 12 ($-\overset{\text{H}}{\text{C}} = \text{N}$) der Schiff-schen Base. Im übrigen Bereich ist eine noch größere Änderung eingetreten als beim Dihydrogelsemin gegenüber dem Gelsemin. Sogar die Lage der Äthyl- CH_2 -Gruppe ist etwas verschoben (von 45 nach 55 cps). Die chemische Verschiebung zwischen den 3 Banden ($J = 8$ cps) ist gleich geblieben, aber die Lage der Nebendecke hat sich nicht verändert, der Abstand zwischen den Bandengruppen (gemessen an den Hauptbanden) ist dadurch von 27 auf 18 cps gesunken. Das Verhältnis der Intensitäten beträgt 1:4, beim Dihydrogelsemin 1:10. Wenn man annimmt, daß die Schiff-sche Base teilweise in der Pseudobasenform vorliegt, kann man die Bande bei 265 cps dem H an der OH Gruppe zuordnen. Der Vergleich der Desmethyldehydrobase mit dem N-Desmethyllactam zeigt, daß durch die C=N Bindung eine ähnliche Spannung im Ringsystem hervorgerufen wird, wie durch den Carbonylsauerstoff. (Man muß wohl annehmen, daß die Pseudobasenform nur zu einem Teil vorliegt.) Die Spektren sind recht ähnlich.

Die Bande für das H an der OH Gruppe von C 12 fehlt natürlich im Spektrum des Desmethyllactams völlig.

Die beiden Banden bei 243 und 233 cps liegen bei der Desmethyldehydrobase (Abb. 3) bei 229 und 243 cps. Bei 50 cps liegt die

Bande für die H der Methylgruppe (C 15), bei der Desmethyldehydrobase bei 53 cps, der Abstand zum benachbarten Triplet bei 75 cps beträgt 24 cps, bei der Desmethyldehydrobase 20 cps. Das Verhältnis der Hauptbanden bei 53 und 75 cps beträgt beim N-Desmethyl-lactam 1:1,3, bei der Desmethyldehydrobase 1:3,5.

Diese Aufsplitterung der Banden für die H an der Methylgruppe kann man erklären, wenn man annimmt, daß durch die C=O Gruppe die räumliche Lage der Äthylgruppe beeinflusst wird. Es ist dann nicht mehr gleichgültig, ob die Methylgruppe in Nachbarschaft zu C 12, C 3 oder C 9 steht.



Die Möglichkeit einer solchen Beeinflussung geht schon aus der bei der Diskussion der Spektren des Gelsemins und Dihydrogelsemins angedeuteten Verschiebung verschiedener Banden hervor, die durch die Hydrierung nicht beeinflusst werden dürften.

Ein Sauerstoff hat dann wahrscheinlich einen größeren Einfluß als eine C=N Doppelbindung.

Da im N-Desmethyllactam keine N-Methylgruppe vorhanden ist, kann man aus dem Vergleich mit dem Spektrum der Desmethyldehydrobase die Abwesenheit einer solchen Gruppe mit Sicherheit ebenfalls ausschließen. Auch eine O-Methylgruppe ist nicht vorhanden.

Das NMR Spektrum des N-Methyllactams (Abb. 6) kann nur in geringerem Maße zur Deutung herangezogen werden, da sich der Stoff als uneinheitlich herausgestellt hat (siehe Bromierung). Wahrscheinlich wird dadurch die relativ große Einfachheit hervorgerufen. Die 3 Bandengruppen bei 240, 170 und 130 cps gehören dann jeweils einem ganzen Komplex an, der nicht mehr vollständig aufgelöst wird.

Deutlich erkennbar ist wieder die Methylgruppe (C 15) bei 50 cps, in kleinerem Maße auch die Nebenbande bei 75 cps. Sie liegen an

der gleichen Stelle wie im N-Desmethyllactam, allerdings ist die Nebenbande verschwindend klein. Das Verhältnis der Hauptbanden zueinander beträgt fast genau 1:10, also wie im Dihydrogelsemin.

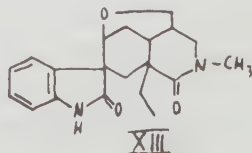
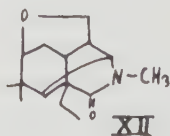
Das bei 125 und 118 vorhandene Dublett (Multipllett?) ist fast an der gleichen Stelle wie im Desmethyllactam, Dihydrogelsemin und der Desmethyldehydrobase. Vielleicht ist es der CH_2 -Gruppe (C 14) zuzuordnen. Die O- CH_2 -Gruppe macht sich bei 230 und 240 cps bemerkbar.

Hervorstechend ist die N-Methylgruppe bei 165 cps. Sie ist gegenüber Gelsemin und Dihydrogelsemin wesentlich verschoben. Dies könnte eine C=O Gruppe in d-Stellung zum Stickstoff bewirken. Die Größe des Singletts läßt kaum eine andere Deutung als die einer N-Methylgruppe zu (in Frage käme noch O-Methyl).

Für die andere der beiden für das N-Methyllactam (XII) diskutierte Struktur mit einer Ringöffnung zwischen C 3 und C 10 sprechen aber ebenfalls mehrere Punkte:

Das Verhältnis der CH_3 -Bande (50 cps) zu der Nebenbande (75 cps) hat fast genau den gleichen Wert wie im Dihydrogelsemin. Würde sich der Lactamsauerstoff in 10 Stellung befinden, so wäre der Einfluß auf die Resonanz der Wasserstoffe an C 15 ebenso wenig vorhanden, wie im Dihydrogelsemin. Die N-Methylgruppe würde dann an dem Stickstoff eines spannungsfreien 6-Ringes sitzen, die Verschiebung von 130 nach 165 cps ist dann sehr einleuchtend.

Die Lage der für die Wasserstoffe an C 12 charakteristischen Banden ist dann natürlich auch anders. Das dem tertiären H an C 10 zugerechnete Dublett bei 206 cps ist nicht vorhanden (an diesem C befindet sich ja die C=O Gruppe), ebenso ist die Lage der meisten übrigen Banden etwas verschoben. Am wenigsten dürften die Wasserstoffe in der Nachbarschaft des Sauerstoffs beeinflusst sein. Das ist auch der Fall, wie die Banden bei 225 und 237 zeigen.



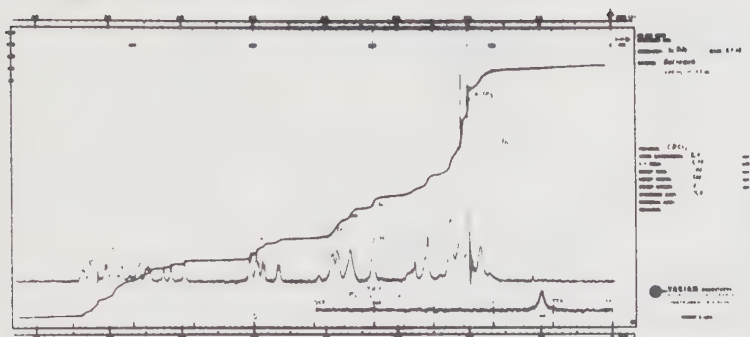


Abb. 1 Gelsemin

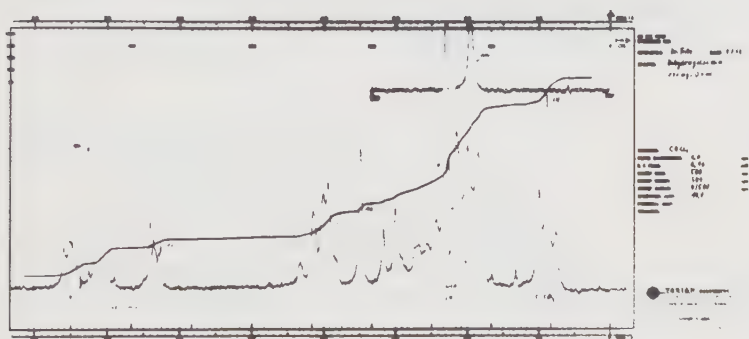


Abb. 2 Dihydrogelsemin

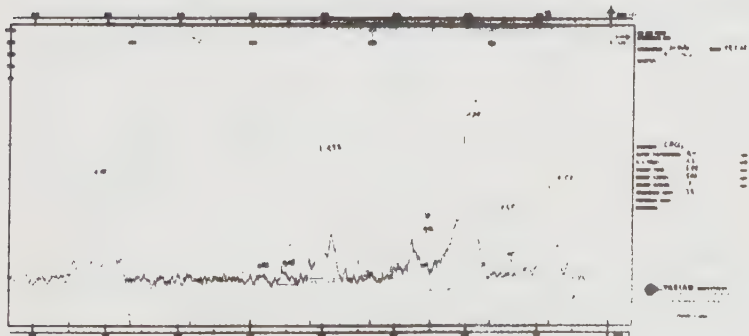


Abb. 3 N - Desmethyllactam

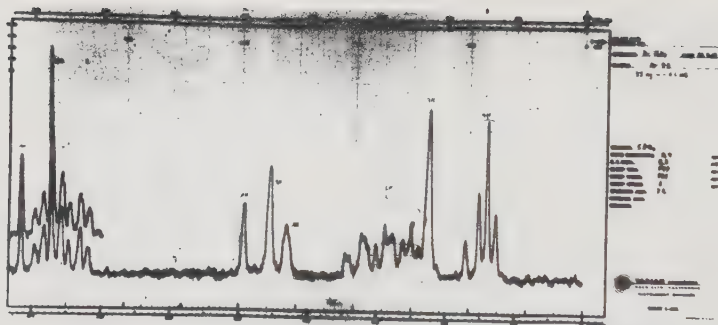


Abb. 4 Desmethyl - dehydro - dihydrogelsemin

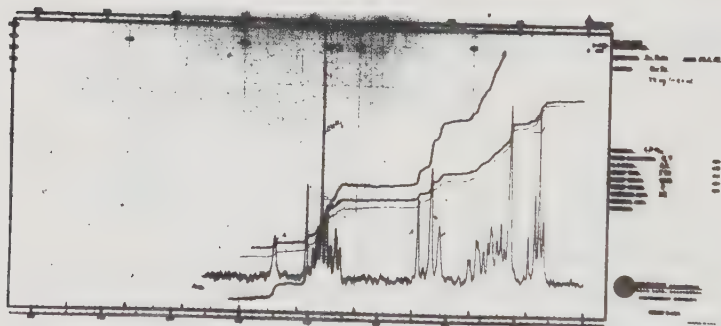


Abb. 5 Desmethyl - dehydro - dihydrogelsemin

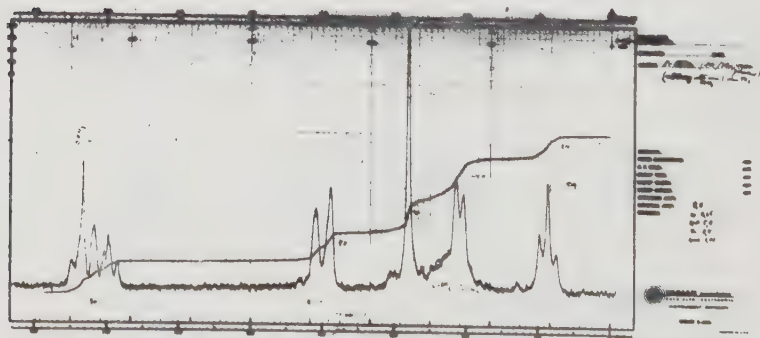


Abb. 6 N - Methyllactam

Experimenteller Teil

=====

Gelsemin-Perchlorat

20 mg Gelsemin werden in einigen Tropfen Perchlorsäure (3 %) unter schwachem Erwärmen gelöst und dann bei Zimmertemperatur eine halbe Stunde stehen gelassen. Da das Perchlorat sich zuerst schmierig abscheidet, wird mehrfach intensiv durchgerieben, bis der Stoff pulverig wird. Es wird zweimal aus Wasser unter Zusatz von einem Tropfen Perchlorsäure umkristallisiert. Das Perchlorat kristallisiert in Form farbloser Prismen. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 17 mg (86 %).

Auch aus 2 n Essigsäure und Natriumperchlorat fällt das Perchlorat zuerst harzig aus, wird aber ebenfalls nach einiger Zeit kristallin (Kr 84 b).

Verlust bei 110° Hochvakuum : 3,15 %

Berechnet für 1/2 Wasser : 2,78 %

C₂₀ H₂₂ O₂ N₂ (322,5)

Ber.: C 56,52 H 5,46

(Kr 84 a) Gef.: 56,19 5,38

$[d]_{546}^{18} = + 14,0^{\circ}$ $[\bar{d}]_D^{18} = + 14,0^{\circ}$ $[\bar{M}]_{546}^{18} = + 45,1^{\circ}$ c = 1,07 %

Dihydrogelsemin-Perchlorat

50 mg Dihydrogelsemin werden in Perchlorsäure (3 %) unter schwachem Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen fällt das Perchlorat sofort kristallin aus. Die Verluste sind sehr groß, da das Perchlorat ziemlich gut in Wasser löslich ist. Ausbeute: 22 mg (45 %). Es wird dreimal aus Wasser unter Zusatz von Perchlorsäure umkristallisiert.

Kein Verlust bei 110° HV

C₂₀ H₂₄ O₂ N₂ · H Cl O₄ (324,5)

Ber.: C 56,25 H 5,92

(Kr 83) Gef.: 56,56 5,79

$[d]_{546}^{18} = + 115,0^{\circ}$ $[\bar{d}]_D^{18} = + 85,5^{\circ}$ $[\bar{M}]_{546}^{18} = 356^{\circ}$ c = 1,3 %

Reaktion von Gelsemin mit Quecksilberacetat

37 mg Gelsemin werden mit 1,5 ccm 15-prozentiger Essigsäure, 64 mg Quecksilberacetat und 20 mg wasserfreiem Natriumacetat 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Es tritt keine sichtbare Veränderung ein. Nach dem Pherogramm (p_H 6,5) ist der weitaus größte Teil der Substanz unverändert geblieben, daneben sind Spuren von 5-6 Basen gebildet worden.

Reaktion von Gelsemin mit Silberacetat

37 mg Gelsemin werden mit 3 mg Silberacetat, 10 mg Natriumacetat (10 Wasser) in 5 ccm 15-prozentiger Essigsäure 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit hat sich kein Silber abgeschieden. Nach dem Pherogramm (p_H 6,5) ist keine Veränderung eingetreten.

Oxydation von Dihydrogelsemin mit Kaliumpermanganat in Aceton

Acetonfreies Gelsemin wird katalytisch mit Platin/Wasserstoff in Methanol zu Dihydrogelsemin hydriert.

1,45 g Dihydrogelsemin (+ 1 Aceton = 4 mMol) werden in 40 ccm Aceton gelöst und mit einer Lösung von 2,8 g reinem gepulvertem Kaliumpermanganat in 300 ccm Aceton versetzt. Es wird bei Zimmertemperatur unter gelegentlichem Umschütteln 6-8 Tage stehen gelassen. Danach wird der Mangandioxyhydratschlamm von der farblosen Lösung abgesaugt. Das Aceton wird im Vakuum abgezogen. In dem zurückbleibenden gelben Harz befindet sich eine Base und ein Gemisch mehrerer Neutralstoffe. Zur Trennung der beiden Komponenten wird das Harz in Chloroform gelöst und mit 1/2 n Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne gebracht. Es bleibt ein schwach gelbes Harz zurück, das im Pherogramm bei p_H 6,5 und 1,9 nicht wandert.

Aus der verdünnt schwefelsauren Lösung wird die Base isoliert, indem mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und dann mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt wird. Die Chloroformlösung wird gewaschen, getrocknet, im Vakuum zur Trockne gebracht, der Rückstand in Essigester gelöst, ein Teil des Lösungsmittels im

Wasserbad verdampft. Aus der eingeeengten Lösung kristallisiert die Base in Form von Prismen, manchmal auch in Quadern aus. Auch aus Chloroform kann umkristallisiert werden, wenn man zu der konzentrierten Lösung absoluten Äther bis zur Trübung zutropft. Auch aus diesem Lösungsmittel kristallisiert die Base in Prismen.

Die Rohausbeuten an Neutralstoff und Base sind verschieden: Aus 1,45 g Dihydrogelsemin entstehen 60 % (780 mg), (69 %, 56 %, 61 %, 61,5 %) Neutralstoffgemisch, 21,5 % (275 mg), (23 %, 34,5 %, 20 %, 23 %) Base. (Rohprodukt = Desmethyl-dehydrobase.)

Aus dem Mangandioxydschlamm kann durch Auskochen mit Methanol ein gelber, amorpher Stoff gewonnen werden, dessen IR-Spektrum vielleicht auf das Vorliegen einer Säure schließen läßt.

Die Ausbeute beträgt 821 mg aus 4,36 g Braunstein (18 %). (Kr 52).

Eigenschaften der Desmethyl-dehydrobase des Dihydrogelsemins

Die umkristallisierte Desmethyl-dehydrobase erweist sich als ein Mischkristall. Zwar ist sie pherographisch einheitlich (p_H 6,5 und 1,9), sie trennt sich jedoch im Dünnschichtchromatogramm (s. Anhang) auf Kieselgel mit Chloroform-Diäthylamin (9:1) als Laufmittel in zwei Stoffe mit den R_F -Werten 0,87 und 0,82. Die Trennung erfolgt nur, wenn nicht mehr als 20 Gamma aufgetragen werden.

Nur in einem Fall wurde eine vollkommen einheitliche Substanz erhalten (R_F 0,76).

Der zweite basische Stoff erwies sich als Dihydrogelsemin. (R_F 0,82). Zum Beweis werden 140 mg des Mischkristalls in 120 ccm Aceton mit 100 mg Kaliumpermanganat versetzt und 8 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die farblose Lösung wird wie vorher beschrieben aufgearbeitet. Die Base ist nun auch im Dünnschichtchromatogramm vollkommen einheitlich. Die Entstehung eines zusätzlichen Produktes konnte nicht nachgewiesen werden.

Da wir die Struktur der Desmethyl-dehydrobase als Pseudobase erst relativ spät erkannten, trugen wir keine Bedenken, die Base mit Methanol in Berührung zu bringen. Das geschah bei der Aufar-

beitung auch mehrfach. Dadurch erhielten wir meist den Methyl-äther der Pseudobase, der offenbar den gleichen R_F -Wert besitzt, wie die Base selbst. Erst nachdem wir die Struktur erkannt hatten, wurde Methanol streng ausgeschlossen.

Die Analyse dieses letzten Produktes (aus Essigester einmal umkristallisiert) ergibt folgende Werte:

Kein Verlust bei 110° HV

$C_{19} H_{20} O_2 N_2$ (308,4)

Ber.: C 74,00 H 6,54 N 9,09

(Kr 72 c) Gef.: 73,46 6,40

Die Probe lag anschließend etwa 3 Wochen an der Luft. Danach ergibt die Analyse folgende Werte:

Gef.: C 71,90 H 6,41

Dieselbe 3 Wochen alte (carbonathaltige?) Charge wurde nach der Methode von Dr. Walisch (Wärmeleitfähigkeitsmessung, s. Anhang 1 und 2) analysiert. Sie wurde vorher nicht getrocknet.

Gef.: C 71,6 (71,9) H 6,56 (6,59) N 9,4 (9,4)
71,5 6,65 9,5

(Die Werte in Klammern: 0,4 % Rückstand berücksichtigt.)

Analysen von Chargen, die mit Methanol behandelt wurden und aus Essigester einmal umkristallisiert wurden.

Verlust bei 110° HV : 6,1 %; 5,9 %.

(Kr 72) Gef.: C 73,13 H 6,68 N 8,87

Lufttrocken analysiert:

Ber.: 4,87 % für 1 Methyl an N gebunden

Gef.: 2,13 % (Umgerechnet auf die lösungsmittel-freie Substanz : 2,27 %)

Eine Probe wird in Methanol gelöst und mit Kaliumcarbonat 24 Stunden verschlossen stehen gelassen. Nach Filtrieren wird aus Essigester umkristallisiert.

Kein Verlust bei 100° HV

(Kr 112) Gef.: 1,15 % Methyl an O gebunden.

Molgewicht (Campher) : 624

Molgewicht in Methanol (Methode der Thermoosmose, s. theoret. Teil) : 263

in Chloroform : 323; 314

Die Base besitzt einen pK' von (,04 (gemessen in Methyl-Cellosolve + Wasser, 8 : 2, s. Anhang).

Drehung in Chloroform (DAB), an einer nicht mit Methanol behandelten Probe gemessen: c = 1,02 %.

$$[\alpha]_{546}^{18} = + 88,5^{\circ} \quad [\alpha]_D^{18} = + 68,8^{\circ} \quad [\eta]_{546}^{18} = + 273^{\circ}$$

Die Löslichkeit in Methanol und Chloroform ist sehr gut, in Essigester und Methylacetat gut, in der Wärme auch in Benzol, weniger gut in Äther.

Der Schmelzpunkt liegt bei 305 - 310° (Monoskop)

Perchlorat der Desmethyl-dehydrobase

20 mg der von Dihydrogelsemin freien Base werden mit einigen Tropfen Perchlorsäure (3 %) verrieben. Es wird kurz im Wasserbad erwärmt bis alles gelöst ist und heiß filtriert. Nach 12 Stunden wird abgesaugt und ohne weiteres Umkristallisieren analysiert. Im Dünnschichtchromatogramm ist das Produkt vollkommen einheitlich. Die farblosen Prismen und Säulen schmelzen bei 150 - 55° (Monoskop).

Verlust bei 120° HV : 7,9 %

Berechnet für 2 Wasser : 8,05 %

C₁₉ H₂₀ O₂ N₂ · H Cl O₄ (408,9)

Ber.: C 55,79 H 5,18

C₁₉ H₂₀ O₂ N₂ · H Cl O₄ · 1 H₂O (426,9)

Ber.: C 53,57 H 5,44 N 6,58 Cl 8,32

(Kr 111) Gef.: 53,77 5,37

Ein Perchlorat, hergestellt aus einer Base die noch Dihydrogelsemin enthielt, wurde als Rohprodukt analysiert:

Verlust bei 120° HV : 0,8 %

(Kr 89 b) Gef.: C 53,85 H 5,37

Weitere Analysen, bei 110° getrocknet : (Substanzen von
S. Rosenberger)

Gef.: C 53,42 H 5,77 N 6,58 Cl 8,32
53,32 5,61

Hydrojodid der Desmethyl-dehydrobase

30 mg einheitlicher (mit Permanganat nachoxydierter) Base werden in 1 n Schwefelsäure gelöst und mit Natriumjodid versetzt. Ess wird einige Minuten im Wasserbad erwärmt und heiß filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich aus der gelblichen Lösung sehr gut ausgebildete gelbe Nadeln und Prismen aus, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen werden.

Kein Verlust bei 110° HV

$C_{19}H_{20}O_2N_2 \cdot HJ$ (435,3)

Ber.: C 52,46 H 4,87 N 6,44 J 29,18

$C_{19}H_{20}O_2N_2 \cdot HJ \cdot 1/2 H_2O$ (444,3)

Ber.: C 51,39 H 4,99 N 6,31 J 28,59

(Kr 85 c) Gef.: 51,30 4,70 28,37

Die aus der nicht nachoxydierten Base hergestellten Jodide ergeben, obwohl sehr gut kristallin, keine stimmenden Analysen. Ein durch Eindunsten im Exsikkator gewonnenes intensiv gelbes Präparat, aus Wasser in Form von Nadeln umkristallisierbar, ergibt folgende Analysenwerte:

Verlust bei 110° HV : 10,1 %, 10,3 %

Berechnet für 3 Wasser : 11,0 %

(Kr 70) Gef.: C 49,22 H 5,02 J 31,03

Ein weiteres Präparat:

Verlust bei 110° HV : 3,88 %

(Kr 70 a) Gef.: J 11,93

Ein auf die gleiche Weise hergestelltes Jodid wird mit schwefliger Säure verrieben. Die gelbe Farbe verschwindet sofort, es fallen sandfarbene Blättchen und Prismen aus. Die Beilsteinprobe ist positiv.

Verlust bei 110° HV : 2,9 %

(Kr 85) Gef.: C 72,25 H 6,63

(Ausgangsbasis: 74,00 6,54)

Reaktion mit Dinitrophenylhydrazin

10 mg Desmethyl-dehydrobase werden in wenig Wasser suspendiert und durch Zugabe einiger Tropfen 2 n Salzsäure gelöst. Die Lösung wird filtriert und mit einer Lösung von salzsaurem Dinitrophenylhydrazin versetzt. Es wird 10 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt und dann stehen gelassen. Nach einigen Stunden trübt sich die Lösung. Nach 2 Wochen wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 0,8 mg (8 %). Die Ausbeute erhöht sich auch nicht, wenn man längere Zeit im Wasserbad kocht. (2 Stunden.) (Kr 60).

Reaktion mit Brom

10 mg Desmethyl-dehydrobase werden in 2 n Schwefelsäure gelöst und mit einem Tropfen Bromwasser versetzt. Es fällt sofort ein gelber, nach einigen Minuten rot werdender Niederschlag aus. Das überschüssige Brom wird durch kurzes Erwärmen im Wasserbad vertrieben. Dann wird mit schwefliger Säure durchgerieben. Beim Erwärmen löst sich der Niederschlag und fällt in der Kälte wieder pulvrig aus. Er wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Mit organischen Lösungsmitteln zeigt das Pulver Ansätze zur Kristallisation. Die Beilsteinprobe ist intensiv positiv, eine Probe auf Schwefel (Natriumschmelze) ebenfalls etwas. (In Übereinstimmung mit einer Sulfatbande im IR-Spektrum). (Kr 92).

Reaktion mit Quecksilberacetat

8 mg der Desmethyl-dehydrobase werden mit 20 mg Quecksilberacetat in wenig 50-prozentiger Essigsäure 1 Stunde im Wasserbad auf 100° Grad erwärmt. Eine Verfärbung ist nicht zu beobachten. Es

Wird im Vakuum zur Trockne gebracht, mit Methanol aufgenommen und pherographisch (p_H 6,5) geprüft. Es ist keine Reaktion eingetreten.

Reaktion mit Selendioxyd

3 mg Desmethyl-dehydrobase werden mit 15 mg Selendioxyd in Eisessig im Wasserbad auf 100 Grad erwärmt. Nach 5 Minuten wird die Lösung rötlich. Eine Blindprobe hat sich nicht verändert.

Reaktion mit Natriumborhydrid

10 mg Desmethyl-dehydrobase werden in Methanol gelöst und mit 10 mg Natriumborhydrid versetzt. Die Lösung schäumt stark auf. Nach 24 Stunden wird stark eingeengt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Base hat sich nach dem Pherogramm nicht verändert.

10 mg Base werden in sehr wenig Methanol angelöst und mit so viel Wasser versetzt, daß sich die Lösung gerade trübt und auf die gleiche Weise mit Natriumborhydrid behandelt. Es ist ebenfalls keine Reaktion eingetreten.

20 mg Desmethyl-dehydrobase werden in 1 ccm 1 n Schwefelsäure gelöst und mit Natriumborhydrid in kleinen Portionen versetzt. Nach etwa 2 Stunden wird mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Bei der Reduktion hat sich eine secundäre Base gebildet, da nun der Test auf sec. Amine mit Nitroprussidnatrium und Acetaldehyd in sodaalkalischer Lösung (Feigl) positiv ist. Nach dem Dünnschichtchromatogramm hat sich Desmethyldihydrogelsemin gebildet (R_F 0,47). Daneben ist aber unverändertes Ausgangsmaterial vorhanden. Auch wenn man mit konzentrierter Salzsäure etwa 20 Minuten im Wasserbad erwärmt und dann auf die gleiche Weise reduziert, bleibt ein Teil unumgesetzt. Erst wenn man die Desmethyl-dehydrobase mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure kocht und die dadurch methoxylfreie Base wie oben in verdünnter Schwefelsäure reduziert, wird alles umgesetzt. Außer der secundären Base entstehen geringe Mengen eines Nebenproduktes (Dünnschichtchromatogramm). Eine Desmethyl-dehydrobase, die nicht mit Methanol behandelt wurde,

also ebenfalls methoxylfrei ist, wird ebenfalls vollständig umgesetzt. Auch dabei entsteht ein Nebenprodukt in sehr geringer Menge (R_F 0,52 - 0,6). Das IR-Spektrum der sekundären Base ist gleich dem des Desmethyl-dihydrogelsemins.

Farbreaktionen

Die Desmethyl-dehydrobase reagiert beim Erwärmen nicht mit Zitronensäure und Acetanhydrid (Nachweis tertiärer Amine, Feigl). Gelsemin und Dihydrogelsemin färben sich bereits nach kurzem Erwärmen tiefrot. Erst nach etwa 20 Minuten bei 100 Grad wird auch die Desmethyl-dehydrobase violettrot, aber das Reagenz allein wird nach dieser Zeit ebenfalls schon schwach violett.

Eine Probe auf sekundäre Amine (Feigl) ist negativ.

Mit 4-Nitrobenzoldiazoniumchlorid läßt sich die Base in natronalkalischer Lösung nicht kuppeln (Rosenberger).

Mit konzentrierten Säuren und Aldehyden, z. B. konzentrierter Schwefelsäure und Formaldehyd (1 %) oder mit konzentrierter Salzsäure und p-Dimethylaminobenzaldehyd wird die Base rotviolett. An dieser Reaktion ist Luftsauerstoff beteiligt; denn kocht man die Base mit p-Dimethylaminobenzaldehyd und konzentrierter Salzsäure unter Stickstoff, so tritt die Färbung nicht auf. - Der mit Dimethylaminobenzaldehyd entstandene rote Stoff wird mit 2 n Natronlauge entfärbt, beim Ansäuern wird die Lösung wieder rot. Beim Ausschütteln der salzsauren Lösung mit Chloroform bleibt die wässrige Schicht rot, das Chloroform farblos.

Auch das Oktahydroprodukt der Desmethyl-dehydrobase gibt diese Farbreaktion.

Mit Natrium- β -Naphthochinonsulfonat reagiert die Base nicht. (Feigl, Nachweis quarternärer Amoniumbasen.)

Reaktion mit Methyljodid

24 mg Desmethyl-dehydrobase werden in 2 ccm Methanol gelöst und mit 2 ccm Methyljodid unter Rückfluß 48 Stunden gekocht. Danach wird im Vakuum zur Trockne gebracht und mit schwefliger

Säure durchgerieben. Die gelbbraune Lösung wird dabei farblos. Dann wird mit 2 n Natronlauge versetzt und sofort mit Chloroform ausgeschüttelt. Die gerade alkalische Lösung wird mit 2 n Schwefelsäure angesäuert und mit Pikrinsäure versetzt. Es fällt nichts aus, also sind alle basischen Anteile im Chloroform enthalten. Dieses wird im Vakuum abgezogen, der weiße Rückstand mit Essigester angerieben, es bilden sich sofort große Quadern, die sich im IR-Spektrum als Ausgangsmaterial erweisen. Ausbeute 16 mg (67 %). (Kr 94).

Bei weiteren Versuchen mit Methyljodid wird nicht alkalisch gemacht, sondern sofort nach dem Abdampfen des Methyljodids mit Pikrinsäure gefällt. Die Pikrinsäure wird durch einen Dowex-austauscher gegen Cl ausgetauscht. Im Pherogramm (p_H 6,5) erweist sich aber auch dieses Material als identisch mit der Ausgangsbasis.

Reaktion mit salpetriger Säure

10 mg Desmethyl-dehydrobase werden in wenig Wasser suspendiert, durch Zugabe von wenig 2 n Salzsäure gelöst und mit festem Natriumnitrit versetzt. Aus der kongosauren Lösung fällt sofort ein farbloser Niederschlag aus. Die Suspension wird mit Natriumacetat abgestumpft und im Wasserbad schwach erwärmt. Der Niederschlag bleibt jedoch pulvrig, auch wenn mit Salzsäure wieder angesäuert wird. In einem weiteren Ansatz wird nach der Fällung mit Natriumnitrit noch eine Stunde stehen gelassen, dann abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Das schwach gelbe Produkt färbt sich beim Erhitzen ab 115° langsam dunkel, entwickelt bei 170° leichte Gasbläschen und ist bei 190° geschmolzen. (Block.)

Verlust bei 60° HV : 7,3 %, zum Teil mechanisch verspritzt.
Wiederholung : 5,2 %.

(Kr 59) Gef.: C 46,22 H 4,65 N 16,64

Die Substanz verspritzt beim Erhitzen; die in der Analyse abgezogenen Rückstände (1,9 und 1,89 %) waren farblos geschmolzen.

Reaktion mit o-Aminobenzaldehyd

Desmethyl-dehydrobase wird in wenig Wasser-Methanol (1:1) gelöst

und mit einer Aufschlammung von o-Aminobenzaldehyd in Wasser versetzt. Die Lösung färbt sich nicht. Auch bei Zusatz von 2 n Essigsäure, 2 n Salzsäure, 2 n Perchlorsäure tritt keine Reaktion ein. Stehenlassen in methanolischer Lösung ist ebenfalls ohne Einfluß. Erst beim Zugeben einiger Tropfen 0,1 m Zitronensäurelösung zur gemeinsamen Lösung der Base und des o-Aminobenzaldehyds in Wasser-Methanol färbt sich der Ansatz sofort intensiv gelb. Läßt man einige Zeit bei Zimmertemperatur stehen, so kondensiert sich der Aldehyd mit sich selbst zu einem im Pherogramm (p_H 6,5) nicht wandernden Stoff. Dieser, auch kristallin zu erhaltene Neutralstoff, zeigt keine Ottoreaktion mehr. Wenn der Ansatz jedoch sofort aufgearbeitet wird, entstehen kein Neutralstoff sondern nur mehrere basische Produkte. Es gelang nicht, den Hauptbestandteil, eine intensiv gelbe Base, von den Begleitstoffen zu trennen. Daher wird sofort nach der Reaktion im Vakuum weitgehend zur Trockne gebracht, in wenig Methanol aufgenommen und auf mit Methanol ausgekochtem Papier bei 30 mA und 1000 Volt bei einer Laufzeit von 2 1/2 Stunden elektrophoretisch getrennt. Die gelbe Zone wird mit Methanol eluiert. Das Lösungsmittel wird verdampft, der gelbe Stoff in Chloroform aufgenommen und die Lösung nach Abfiltrieren des Rückstandes eingedampft.

Das gelbe Harz sintert bei 176 - 78 Grad und zersetzt sich unter Dunkelfärbung bis 210 Grad. (Schmelzblock nach Lindström.)

Das Kondensationsprodukt kristallisiert nicht mit den üblichen Lösungsmitteln. In einem Fall wurde jedoch eine etwa 10 Minuten beständige Kristallisation mit Äther und einer Spur Aceton erzielt. (Kleine gelbe Säulen und Blättchen.)

Offenbar ist der Stoff in Lösung nicht sehr beständig, da eine Probe, die etwa drei Tage in Chloroform gelöst war, danach eine andere Analyse ergab als vorher.

Verlust bei 100° HV : 8,5 %; 10,3 %; 6,7 %;

Berechnet für 1 Wasser: 4,0 %; 2 Wasser: 7,75 %; 3 Wasser: 11,1%

$C_{26} H_{27} O_3 N_3$ (429,5)

Ber.: C 69,99 H 6,34 N 9,80

(Kr 73 b) Gef.: 70,11 6,82 8,92

(unter Berücksichtigung von 0,3 % Rückstand)

(Kr 73) Gef.: C 72,91 H 6,89 N 8,30

(unter Berücksichtigung von 0,6 bzw. 0,15 % Rückstand)

Dieselbe Charge, nach Stehenlassen in Chloroform:

(73 a) Gef.: C 67,79 H 6,48 N 8,15

(unter Berücksichtigung von 2,5 bzw. 1,4 % Rückstand).

Verlust bei 70° HV: 3,5 %; 3,69 %

(Kr 66) Gef.: C 63,15 H 6,11 N 8,15

(unter Berücksichtigung von 0,3 % Rückstand).

Bei dieser Charge war die Beilsteinprobe positiv.

Molgewicht in Chloroform (Osmometer): 360

In Campher ist die Substanz unlöslich.

Keine Drehung in Chloroform. ($c = 1,28 \%$)

Alkalische Spaltung des Kondensationsproduktes aus Desmethyldehydrobase und o-Aminobenzaldehyd

80 mg Kondensationsprodukt werden in 4 ccm Methanol gelöst und mit 2 ccm 2 n Natronlauge 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. (Unter ähnlichen Bedingungen wird Dihydrogelsemin nicht verändert.) Danach wird im Vakuum weitgehend zur Trockne gebracht und mit Chloroform ausgeschüttelt, das noch gelb wird. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 42 mg (52 %). Aus der Mutterlauge kann nach Ansäuern mit 2 n Schwefelsäure mit Chloroform nichts mehr ausgeschüttelt werden. Das Rohprodukt löst sich in Methanol gelb, es besteht nach dem Pherogramm (p_H 6,5) noch zu etwa 50 % aus dem Ausgangskondensationsprodukt. Daneben sind mehrere Zonen entstanden. Eine fast nicht wandernde Zone fluoresziert im UV-Licht sehr stark. Sie wird ausgeschnitten, mit Methanol eluiert und die Lösung in Chloroform über desaktiviertes neutrales Aluminiumoxyd (Woelm) filtriert. Nach dem Dünnschichtchromatogramm

besteht das Eluat aus zwei Komponenten. Mit p-Dimethylamino-benzaldehyd in Eisessig (Reaktion auf primäre Amine, Feigl) mit Nitroprussidnatrium und Acetaldehyd in sodaalkalischer Lösung (Test auf sekundäre Amine, Feigl) reagiert das Produkt nicht, jedoch färbt es sich nach einigen Minuten im Wasserbad bei 100 Grad mit einer Mischung von Zitronensäure und Acetanhydrid rot (Test auf tert. Amine, Feigl). Die Ottoreaktion ist positiv (rotviolett).

Eine der breiteren zur Kathode wandernden Zonen wird ebenfalls mit Methanol eluiert. Die Zone löscht im UV-Licht. Die Otto-reaktion ist kirschrot, eine Probe auf tert. Amine sehr schwach positiv (nicht eindeutig), auf sekundäre und primäre Amine negativ.

Einwirkung von Natronlauge auf die Desmethyl-dehydrobase

25 mg der Base werden in einer 2 n Lösung von Natriumhydroxyd in Methanol bei 20 Grad 22 Stunden stehen gelassen. Dann wird im Vakuum weitgehend eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Es wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne gebracht. Beim Übergießen mit Essigester kristallisiert der Stoff sofort in länglichen Blättchen. Ausbeute: 16 mg (64 %). Er wird aus Essigester dreimal umkristallisiert. Nach dem IR-Spektrum ist das Produkt identisch mit dem Ausgangsmaterial (Kr 78; Kr 78 a).

Einwirkung von konzentrierter Salzsäure

25 mg Base werden 24 Stunden in Reinstickstoff unter Rückfluß gekocht. Danach wird im Vakuum zur Trockne gebracht und mit 2 n Natronlauge und Chloroform ausgeschüttelt. Die Ausbeute beträgt 19 mg (76 %). Mit Essigester kristallisiert die Probe schlecht, deshalb wird in wenig Chloroform gelöst und mit Äther bis zur Trübung versetzt. Nach einiger Zeit scheiden sich große Quadern ab. Nach dem IR-Spektrum bestehen sie aus Ausgangsbasis (Kr 79).

Einwirkung von Jodwasserstoffsäure

3 ccm Jodwasserstoffsäure ($d = 1,7$) werden mit 25 mg rotem Phosphor unter Rückfluß gekocht, bis die Lösung nur noch schwach

gelblich ist. Dann werden 50 mg Desmethyl-dehydrobase zugegeben und 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man versetzt mit 5 ccm Wasser, kocht auf und filtriert heiß. Der Phosphor wird nochmals mit 5 ccm Wasser ausgekocht. Die kalte Lösung wird unter Kühlung mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und sofort mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 45 mg (90 %). Nach dem Dünnschichtchromatogramm besteht das Reaktionsprodukt aus Ausgangsbasis und Desmethyldihydrogelsemin (sekundäre Basis). Der Feigl-Test auf sekundäre Amine ist positiv. Das Gemisch wird in Methylacetat gelöst und über desaktiviertes Brockmannsches Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Hauptmenge (38 mg = 84 %) kristallisiert bereits beim Einengen, sie gibt keine Reaktion auf sekundäre Amine. Der Rest wird mit Chloroform und Methanol von der Säule gelöst. (3,8 mg), der Feigl-Test auf sekundäre Amine ist positiv. Nach dem IR-Spektrum ist das sekundäre Amin weitgehend identisch mit Desmethyldihydrogelsemin, der geringen Menge wegen konnte es jedoch nicht kristallin erhalten werden (Kr 121).

Der Hauptstoff (Kr 122) ist nach dem IR-Spektrum absolut identisch mit dem Ausgangsmaterial. Jedoch zeigen sich, wie bereits erwähnt, Unterschiede gegenüber Natriumborhydrid in saurer Lösung. Das Produkt wird praktisch vollständig in das sekundäre Amin überführt, es entstehen nur geringe Mengen eines Nebenproduktes, jedoch bleibt kein Ausgangsmaterial zurück. Mit Zitronensäure und Acetanhydrid reagiert das Produkt nicht. Die jetzt gewonnene Desmethyl-dehydrobase kristallisiert aus Essigester in sehr gut ausgebildeten Quadern. Sie wird zur Analyse aus Essigester zweimal umkristallisiert. Der Schmelzpunkt (Monoskop) liegt bei 310 - 12 Grad. Bei 270 - 72 Grad ist eine Umwandlung der Quader in Blättchen und Säulen zu beobachten.

Eine etwas größere Probe wird auf 275 Grad erhitzt. Nach dem Dünnschichtchromatogramm hat sich jedoch nichts verändert.

Drehung in Chloroform (DAB) : $c = 1 \%$

$$\left[\alpha \right]_{546}^{18} = + 87,0^{\circ} \quad \left[\alpha \right]_D^{18} = + 65,8^{\circ} \quad \left[M \right]_{546}^{18} = + 269^{\circ}$$

Mit Nitroprussidnatrium und Natronlauge (30 %) wird die Desmethyl-

dehydrobase intensiv gelb. Mit Eisessig schlägt die Farbe in blaugrün um, nach sehr kurzer Zeit wird sie grün, nach einigen Minuten schmutzig gelb. Auch vor der Jodwasserstoffbehandlung verläuft diese Reaktion auf aktive Methylengruppen genauso.

Ein Alkohol konnte nicht nachgewiesen werden. (Schwefelkohlenstoff + Natronlauge + Molybdat, Feigl).

Verlust bei 110° HV : 0,24 %

C₁₉ H₂₀ O₂ N₂ (308,4) (= Desmethyl-dehydro-dihydrogelsemin)

Ber.: C 74,00 H 6,54 N 9,09

(Kr 122) Gef.: 73,79 6,61 9,36

(unter Berücksichtigung von 0,18 % Rückstand).

Katalytische Hydrierung

80 mg Desmethyl-dehydrobase werden in 1/3 konzentrierter Salzsäure gelöst und mit 50 mg Platinoxid bei Zimmertemperatur hydriert. Nach etwa zwei Stunden kommt die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand. Nach 8 Stunden werden 50 mg Platinoxid nachgegeben. Nach insgesamt 24 Stunden beträgt die Wasserstoffaufnahme 44 ccm. (21 Grad).

20 ccm werden vom Platinoxid verbraucht, es bleiben 24 ccm übrig, die bei der Hydrierung aufgenommen wurden. Für 4 Äquivalente H₂ berechnen sich 24,8 ccm.

Bei einem weiteren Ansatz konnte die Wasserstoffaufnahme nur sehr ungenau festgestellt werden. Sie betrug 15 - 25 ccm, bei einem Ansatz von 45 mg Base.

Das Platin wird abgetrennt, die Lösung mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform wird abgedampft und dann wird mit Essigester angerieben. Die Substanz kristallisiert sofort in prismatischen Nadeln. Zur Analyse wird aus Essigester zweimal umkristallisiert. Das Hydrierungsprodukt zeigt keine Ottoreaktion mehr.

Ein Test auf sekundäre Amine (Feigl) ist intensiv positiv. Mit o-Aminobenzaldehyd ist keine Gelbfärbung zu beobachten. Das Reaktionsprodukt ist nach dem IR-Spektrum identisch mit dem Hexa-

hydrodesmethyl-dihydrogelsemin (Hydrierungsprodukt der secundären Base). Der Schmelzpunkt der farblosen prismatischen Nadeln liegt bei 260 - 64 Grad, ab 240 Grad tritt Dunkelfärbung ein (Block).

PK' in Cellosolve (80 %) = 8,54

Molgewicht in Campher : 304

in Chloroform (Osmometer) : 322

Verlust bei 110° HV : 0,3 %; 0,018 %

$C_{19} H_{28} O_2 N_2$ (316,5)

Ber.: C 72,21 H 8,93

$C_{19} H_{28} O_2 N_2 \cdot 1/2 H_2O$ (325,5)

Ber.: C 70,21 H 8,99

(Kr 64 d) Gef.: 70,89 9,03

70,52 8,58 (Einwaage 2,8 mg)

Berechnet für 1 N-CH₃ : 4,1 %

Gefunden : 0,46 %

Weitere Hydrierungsversuche in Methanol-Wasser-2 n Salzsäure (1:1:1) ergaben nur schlecht oder gar nicht kristallisierende Produkte, nach den IR-Spektren sind sie mehr oder weniger anhydriert. (Kr 64, 64 a, b, c)

Einwirkung von Kaliumcyanid

12,8 mg Desmethyl-dehydrobase werden in 1 ccm Eisessig gelöst und mit 2 mg Kaliumcyanid versetzt, dann bei 20 Grad verschlossen stehen gelassen. Nach einem Tag werden 5 mg Kaliumcyanid nachgegeben. Es wird 2 Stunden im Wasserbad bei 100 Grad erwärmt, im Vakuum zur Trockne gebracht, mit 1 n Schwefelsäure und Chloroform ausgeschüttelt, das Chloroform gewaschen, getrocknet und verdampft. Die Ausbeute an weißem Rückstand beträgt 3 mg (23,4 %). Bei weiteren Ansätzen 24 %, 41 %. Aus der schwefelsauren Lösung kann die Ausgangsbasis unverändert wieder gewonnen werden (Pherogramm).

Der im Pherogramm (p_H 6,5) nicht wandernde Stoff (3 mg) wird

mit 1 ccm Methanol verrieben, im Wasserbad erwärmt, bis er gelöst ist und filtriert. Beim Abkühlen fallen weiße, watteartige Nadeln aus. Die gut ausgebildeten Kristalle schmelzen bei 136 - 38 Grad (Monoskop). Nach dem Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Chloroform-Diäthylamin) ist das Produkt jedoch nicht einheitlich, R_F : 0,82, Nebenprodukt R_F : 0,87.

Auf Aluminiumoxyd mit Chloroform-Benzol (3:1) betragen die R_F -Werte 0,9 und 0,45 (Hauptbestandteil). Deswegen wird über eine Säule von desaktiviertem Aluminiumoxyd (Brockmann) mit Chloroform und Benzol chromatographiert. Der Nebenbestandteil ist in sehr geringer Menge vorhanden und konnte nicht gefaßt werden. Die Hauptmenge kristallisiert mit Methanol in winzigen Nadelchen, aber die Löslichkeit ist zu groß, es kann kaum Mutterlauge abgegossen werden.

Molgewicht in Campher (von der nicht getrennten Substanz) : 305.

Drehung in Chloroform (nicht getrennte Substanz, nicht getrocknet) : $c = 0,34 \%$

$$[\alpha]_{546}^{20} = + 73,5^\circ \quad [\alpha]_D^{20} = + 56,0^\circ \quad [M]_{546}^{20} = + 284^\circ$$

(M = 396,4)

Analysen der nicht getrennten Substanz:

Verlust bei 100° HV : 6,6 %; 8,0 %; 8,4 %; 6,1 %

Berechnet für 1 Wasser : 9,4 %; 1 Methanol : 8,5 %

$C_{22} H_{23} O_3 N_3$ (377,4)

Ber.: C 70,08 H 6,15 N 11,15

(Kr 95 a) Gef.: 68,52 6,40 10,21

Verlust der an Aluminiumoxyd getrennten Substanz bei 100° HV : 4,32 %; 5,69 %.

Berechnet für 1/2 Wasser : 4,7 %; 1/2 Methanol : 4,25 %

$C_{22} H_{23} O_4 N_2 + 1/2 N$ (386,4)

Ber.: C 68,45 H 6,02 N 9,08

(Kr 95 b) Gef.: 68,74 6,18 9,70

Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd

20 mg Desmethyl-dehydrobase (methoxylhaltig) werden in 20 ccm unvergälltem Alkohol gelöst und mit 1 ccm Wasserstoffsuperoxyd (30 %) 24 Stunden stehen gelassen. Dann wird das Perhydrol durch Zugabe von etwas frisch gefälltem Mangandioxydhydrat zerstört. Es wird heiß filtriert, mit Methanol nachgewaschen, im Vakuum weitgehend zur Trockne gebracht und auf mit Methanol ausgekochtem Papier elektrophoretisch bei 1000 Volt, 60 mA während einer Zeit von 2 1/2 Stunden getrennt (p_H 6,5). Außer einer nicht wandernden Zone entstehen 3 zur Kathode wandernde Zonen. Die den Neutralstoff enthaltene Zone wird ausgeschnitten und mit Methanol eluiert. Dieses wird zur Trockne gebracht, mit Chloroform aufgenommen und über Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Mit Chloroform wird nur ein kleiner Teil der aufgetragenen Substanz eluiert (Kr 99). Dieser gelbe Stoff kristallisiert mit Methylacetat nur schlecht. Nach dem Dünnschichtchromatogramm besteht er aus mindestens 4 Bestandteilen.

Der Rest des Neutralstoffes wird mit Methanol aus der Säule eluiert. Er ist im Wasser löslich, mit Methylacetat kristallisiert er sofort in derben Quadern. Die Ausbeute beträgt 6 mg (30 %). Im Dünnschichtchromatogramm bleibt er an der Auftragsstelle liegen, nach dem Bsprühen mit Fluorescein löscht er stark im UV-Licht. Die Jodstärkereaktion ist sowohl in der Kälte wie in der Wärme negativ, es liegt also kein Aminoxyd vor. Die beige Substanz schmilzt bei 232-35 Grad (Monoskop).

Verlust bei 100° HV: 2,4 %; 3,5 %; 3,45 %.

Berechnet für 1/2 Wasser: 2,52 %

$C_{20} H_{24} O_4 N_2$ (356,4)

Ber.: C 67,39 H 6,79 N 7,86

(Kr 98) Gef.: 67,63 7,03 7,94

Ber.: 4,25 % (1 N - CH_3)

Gef.: 4,83

Die Substanz ist in Campher nicht löslich.

Bei der Elektrophorese entsteht neben 2 schmalen, eine breitere zur Kathode wandernde Zone. Diese wird ebenfalls mit Methanol

eluiert und mit Chloroform über Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Mit Methylacetat kristallisiert der gelbbraune Stoff nur sehr schlecht. Er zeigt ebenso wie die anderen isolierten Substanzen weder in der Kälte noch in der Wärme eine positive Jodstärkereaktion (kein Aminoxyd oder Peroxyd). Nach dem Dünnschichtchromatogramm besteht das Produkt aus zwei sehr ähnlichen Bestandteilen (Kr 100).

Reduktion von Dihydrogelsemin mit Lithiumaluminiumhydrid zu Tetrahydredesoxygelsemin

100 mg Dihydrogelsemin werden in 2 ccm absolutem Dioxan und 3 ccm absolutem Äther gelöst und unter Stickstoff mit Lithiumaluminiumhydrid 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dabei befindet sich das Hydrid in einer Soxhlet-Hülse und wird laufend durch den Äther herausgelöst. Die Lösung wird mit 4,5 ccm Methanol und 0,5 ccm Wasser versetzt und zentrifugiert. Der Bodenkörper wird mehrfach mit Äther durchgerieben, alle Ätherauszüge vereinigt, mit Wasser versetzt, das organische Lösungsmittel verkocht und dann erneut mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der Ätherauszüge, aus Aluminiumhydroxyd und Lithiumhydroxyd bestehend, wird in starker Natronlauge gelöst und ebenfalls mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge werden zur Trockne gebracht, in Benzol gelöst und über Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Die im Vakuum zur Trockne gebrachte Lösung wird mit Essigester gerade gelöst und dann mit einem Tropfen Petroläther versetzt. Nach einiger Zeit kristallisiert der Stoff in Quadern und Tafeln. Die Rohausbeute beträgt 74 mg (= 74 %). Die Ottoreaktion ist negativ. Der Stoff ist pherographisch einheitlich, er wandert zur Kathode (p_H 6,5), ist also basisch. Nach Besprühen mit Fluoresceinlösung zeigt er Löschung im UV-Licht. Der Schmelzpunkt liegt bei 140-41 Grad (Schwefelsäure). (Lit.: 141-42° 15)) (Kr 54).

Reduktion des Neutralstoffgemisches aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin

100 mg des Neutralstoffgemisches werden in 5 ccm absolutem Dioxan gelöst und mit 200 mg Lithiumaluminiumhydrid 14 Stunden

unter Reinstickstoff gekocht. Alle 3 Stunden werden 50 mg Hydrid und alle 2 Stunden einige ccm ablosuter Äther nachgegeben. Nach 14 Stunden läßt man abkühlen und setzt sehr vorsichtig unter starkem Stickstoffstrom Essigester zu. Dann versetzt man mit etwa 100 ccm Chloroform und filtriert. Der Rückstand wird mit dem Faltenfilter in einer Extraktionshülse etwa 5 Stunden mit Chloroform ausgekocht. Der Rückstand aus allen Chloroformanteilen beträgt 61,5 kg (61,5 %).

Man löst in Chloroform und schüttelt mit 1/2 n Schwefelsäure aus. Die wäßrige Phase wird mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Dieses wird im Vakuum zur Trockne gebracht. Die Ausbeute beträgt 47,5 mg (74,5 % des eingesetzten Gemisches) an basischen Bestandteilen.

Das schwach gelbe Harz wird in Benzol gelöst und über Aluminiumoxyd (Brockmann, an der Luft deaktiviert) chromatographiert. Zur Elution wird mit 250 ccm Benzol durchgewaschen. Danach wird durch Äther nichts mehr herausgelöst, durch Chloroform außer einer gelben Verunreinigung noch ein kleiner Teil des benzol-löslichen Stoffes. Es wird nochmals mit 1/2 n Schwefelsäure und Chloroform ausgeschüttelt, die Base durch Alkalischemachen und Ausschütteln mit Chloroform isoliert und erneut über Aluminiumoxyd in Benzol chromatographiert. Die Lösung wird zur Trockne gebracht und mit Petroläther übergossen. Man läßt verschlossen einige Stunden stehen, gießt den Petroläther ab und läßt ihn langsam an der Luft verdampfen. Dabei scheiden sich Kristalle ab. Der Rückstand wird in wenig Essigester gelöst, mit Petroläther versetzt und mit Impfkristallen einige Stunden stehen gelassen. Dabei bilden sich Rosetten und Büschel von farblosen Nadeln. Die Ausbeute beträgt 12,2 mg (8,2 %).

Das IR-Spektrum ist nahezu deckungsgleich mit dem Spektrum des aus Dihydrogelsemin gewonnenen Tetrahydro-desoxygelsemins. Der Schmelzpunkt liegt bei 133 - 35 Grad (Schwefelsäure).

Kein Verlust bei 50° HV

C₂₀ H₂₆ ON₂ (310,4)

Ber.: C 77,48 H 8,45

(Kr 62) Gef.: 77,72 8,25

Umsetzung des Neutralstoffgemisches aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin mit konzentrierter Salzsäure

10 mg Neutralstoffgemisch werden mit konzentrierter Salzsäure 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wird im Vakuum zur Trockne gebracht. Der intensiv rote Stoff wird in alkalischer Lösung gelb, beim Ansäuern wird er wieder rot. Auch mit anderen konzentrierten Säuren wird das Gemisch rot, z. B. mit konzentrierter Schwefelsäure. Zu dieser Reaktion ist Luftsauerstoff notwendig, da beim Kochen in Stickstoffatmosphäre die Rotfärbung ausbleibt.

100 mg Neutralstoffgemisch werden 15 Stunden in konzentrierter Salzsäure unter Rückfluß in Stickstoffatmosphäre gekocht. Danach wird im Vakuum zur Trockne gebracht, mit Chloroform und 2 n Schwefelsäure ausgeschüttelt, das Chloroform gewaschen, getrocknet und im Vakuum abgezogen. Es bleiben 46 mg (46 %) eines Neutralstoffgemisches zurück, bzw. bei weiteren Ansätzen 48,5 %, 56 %.

Aus der schwefelsauren Lösung werden durch Alkalischemachen und Ausschütteln mit Chloroform 42 mg eines basischen Anteiles isoliert (42 %) (Desmethyldihydrogelsemin).

Desmethyldihydrogelsemin

Die Base wird in Methanol gelöst und die Lösung stark eingeeengt. Beim Abkühlen scheiden sich Quadern und Tafeln aus. Die Ottoreaktion ist positiv (violettrot), eine Probe auf sekundäre Amine (Feigl) ebenfalls (intensiv blau). Der Stoff ist also ein sekundäres Amin. Beim Erhitzen im Block färbt er sich ab 240 Grad dunkel und zersetzt sich bei 278-81 Grad.

Die Ausbeute bei weiteren Ansätzen beträgt 40,5 %, 41,5 %.

Zur Analyse wird aus Methanol dreimal unkristallisiert. Der Stoff ist pherographisch (p_H 6,5 und 1,9) einheitlich, ebenso im Dünnschichtchromatogramm. R_F : 0,47.

Kein Verlust bei 110° HV

$C_{19} H_{22} O_2 N_2$ (310,39)

	Ber.:	C	73,52	H	7,14	N	9,03
(Kr 71)	Gef.:		73,18		7,11		8,95
			73,05		7,23		
			72,71		6,95		

Aktiver Wasserstoff (Zerewitinoff) : 0,82 %

Berechnet für 2 akt. M : 0,65 %

3 akt. M : 0,97 %

Molgewicht in Methanol (Osmometer) : 258

Die Substanz ist in Campher unlöslich.

pK' in Cellosolve (80 %) : 8,79

Drehung in Chloroform (DAB) : $c = 0,2$ % !

$$[\alpha]_{546}^{18} = + 75^{\circ} \quad [\alpha]_D^{18} = + 62^{\circ} \quad [M]_{546}^{18} = + 234^{\circ}$$

Perchlorat des Desmethyldihydrogelsemins

20 mg Base werden in 2 n Essigsäure gelöst und mit Natriumperchlorat versetzt. Der ausfallende weiße, mikrokristalline Niederschlag wird durch kurzes Erwärmen gelöst, heiß filtriert, nach dem Abkühlen mit soviel Aceton versetzt, daß gerade alles gelöst ist und in einem Schälchen im Exsikkator bis fast zur Trockne eingedampft. Dabei bilden sich Nadelbüschel. Es wird abgesaugt, in Wasser-Aceton (1:1) gelöst, filtriert und das Aceton im Vakuum abgezogen. Schon in der Hitze fallen farblose Nadeln aus. Es wird als Rohprodukt analysiert.

Verlust bei 110° HV : 3,78 %

Berechnet für 1 Wasser : 4,38 %; 2 Wasser : 8,1 %; 3 Wasser : 14,7 %.

$C_{19} H_{22} O_2 N_2 \cdot H A O_4$ (410,89)

	Ber.:	C	55,52	H	5,64	N	6,82
(Kr 74 b)	Gef.:		55,13		5,68		

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser:

Verlust bei 100° HV : 9,1 %; 15 %

(Kr 74) Gef.: C 58,35 H 5,96 N 6,45

Nitrosamin des Desmethyldihydrogelsemins

20 mg der umkristallisierten Base werden in 2 n Essigsäure gelöst und mit einer filtrierten Natriumnitritlösung unter Eiskühlung versetzt. Dabei entwickelt sich etwas Gas. Nach etwa 5 Minuten scheidet sich ein sandfarbener Stoff ab. Es wird ein Tropfen Eisessig zugesetzt und eine Stunde stehen gelassen. Dann wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Eine Probe auf Nitrit mit *d*-Naphtylamin und Sulfanilsäure verläuft negativ, wird jedoch ein Tropfen konzentrierte Salzsäure zugesetzt und kurz erwärmt, so wird die Lösung sofort tiefrot. (Feigl)

Schmelzverhalten: Bei 110 Grad Sinterung, ab 160 Grad langsame Zersetzung. Der Stoff kristallisiert nicht mit den üblichen Lösungsmitteln.

Verlust bei 80° HV : 6,3 %

Berechnet für 1 Wasser : 5,2 %

C₁₉ H₂₂ O₃ N₃ (330,4)

Ber.:

N 12,36

(Kr 76 a) Gef.:

11,78

Katalytische Hydrierung des Desmethyldihydrogelsemins

10 mg der Base werden in 1/2 n Salzsäure gelöst und in Gegenwart von 20 mg Platinoxid bei Zimmertemperatur hydriert. In 1 1/2 Stunden werden 6,4 ccm aufgenommen, nach weiteren 4 Stunden noch 0,02 ccm, zusammen 6,52 ccm. 20 mg Platinoxid nehmen 4,30 ccm auf, also hat die Substanz 2,22 ccm aufgenommen. Bei einem Molekulargewicht von 310 errechnet sich für ein Äquivalent H₂ 0,77 ccm, also wurden 3 Äquivalente H₂ aufgenommen. Nach dem IR-Spektrum ist Perhydrierung eingetreten. Die Ottoreaktion ist beim Rohprodukt schwach positiv, beim umkristallisierten Produkt negativ. Eine Probe auf sekundäre Amine ist positiv (intensiv blau). Die Rohausbeute beträgt 9,6 mg (46 %), bei späteren Ansätzen

70 %, 60 %.

Um aus dem Hydrochlorid die freie Base zu gewinnen, wird mit 2n Natronlauge und Chloroform ausgeschüttelt. Der sandfarbene Stoff kristallisiert aus Essigester in gut ausgebildeten Prismen und schmilzt bei 232-35 Grad unter Zersetzung. Ab 115 Grad wird er etwas dunkler (Block). Beim Umkristallisieren treten manchmal Schwierigkeiten auf, da der Stoff sich in Lösung offenbar dunkler färbt (Autoxydation?).

Verlust bei 90° HV: 0,60 %; 0,46 %; bei 100°: 0,58 %

$C_{19} H_{28} O_2 N_2$ (316,6)

Ber.: C 72,21 H 8,93 N 8,87

$C_{19} H_{28} O_2 N_2 \cdot 1/2 H_2O$ (325,4)

Ber.: C 70,21 H 8,99 N 8,62

(Kr 75 a) Gef.: 70,88 8,79

(Kr 75 b) 70,68 8,49

bei 100° HV getrocknet:

(Kr 75 c) Gef.: 71,26 8,83 8,69

(Vgl. Oktahydro-desmethyl-dehydrobase:

(Kr 64 d) Gef.: C 70,89 H 9,03)

$C_{19} H_{28} O_2 N_2 + 1/4$ Essigester (M= 338,6)

Ber.: C 70,97 H 8,93 N 8,28

-O $C_2 H_5$ Ber.: 3,43 (1/4 Essigester)

(Kr 64 e) Gef.: 1,54

Molgewicht in Chloroform (DAB) (Osmometer): 343

Acetylierung des Desmethyldihydrogelsemins

20 mg Base werden mit einer Mischung von Acetanhydrid und Pyridin (absolut, über KOG getrocknet) im Verhältnis 1:1 gelöst und 2 1/2 Stunden bei 100 Grad erwärmt. Danach wird im Vakuum zur Trockne gebracht, mit 1n Schwefelsäure und Chloroform ausgeschüttelt. Der größte Teil der Substanz hat sich zu einem Neutralstoff umgewandelt, da nur wenig Ausgangsbasis aus der schwefelsauren Lösung wieder gewonnen werden kann. Der Neutralstoff

wird in Benzol gelöst und über desaktiviertes neutrales Aluminiumoxyd (Woelm) chromatographiert. Mit Benzol wird der größte Teil der Substanz eluiert, mit Chloroform kann nur noch ein kleiner Teil herausgewaschen werden. Der farblose Stoff kristallisiert nicht mit den üblichen Lösungsmitteln. Eine Probe auf sekundäre Amine (Feigl) ist negativ. Nach dem Dünnschichtchromatogramm besteht das Acetylderivat aus zwei Stoffen, wobei das Nebenprodukt jedoch in sehr geringer Menge auftritt. R_F des Hauptproduktes: 0,86, R_F des Nebenproduktes: 0,96

Molgewicht in Chloroform (DAB) (Osmometer): 438

Analysiert wurde der amorphe Chloroformrückstand.

Die Analyse deutet auf einen Gehalt von 4 Sauerstoffen.

Verlust bei 100° HV: 3,1 %

Berechnet für 1/2 Wasser: 2,5 %

$C_{21} H_{24} O_4 N_2$ (368,42)

Ber.: 1 Acetyl 11,65 %

(Kr 93 a) Gef.: 5,04 %

Nach 4-stündigem Trocknen bei 100° über P_2O_5 , 2-3 mm HG wurde nach der Methode Dr. Walisch analysiert:

$C_{21} H_{24} O_4 N_2$ (368,42)

Ber.: C 68,54 H 6,57 N 7,61

(Kr 93 a) Gef.: 69,2 6,46 7,5

69,2 6,46 7,4

Formylierung des Desmethyldihydrogelsemins

1. Ameisensäure

10 mg des sekundären Amins werden in Ameisensäure (95 %) gelöst und 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wird im Vakuum zur Trockne gebracht und mit 1/2 n Schwefelsäure und Chloroform ausgeschüttelt. Aus dem Chloroform kann nach Abziehen im Vakuum 1 mg (10 %) eines Neutralstoffes isoliert werden, der Rest erweist sich als unumgesetztes Ausgangsmaterial. Der Neutralstoff kristallisiert nicht, er besteht nach dem Dünnschichtchromato-

gramm aus zwei Bestandteilen, von denen der eine einen R_F -Wert wie das Formylderivat aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin hat (R_F 0,79), der andere Bestandteil am Startpunkt hängen bleibt.

2. Ameisensäure und Acetanhydrid

15 mg der Base werden in 6 ccm Ameisensäure (95 %) und 2 ccm Acetanhydrid 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach wird im Vakuum zur Trockne gebracht und mit 1/2 n Schwefelsäure und Chloroform ausgeschüttelt. Die erhaltenen 12 mg (80 %) eines Neutralstoffes kristallisieren nicht mit den üblichen Lösungsmitteln. Nach dem Dünnschichtchromatogramm sind, ebenso wie in dem Produkt aus reiner Ameisensäure, ein Stoff mit dem R_F 0,79 und ein am Startpunkt hängen bleibender Bestandteil enthalten.

3. Formylfluorid

25 mg der Base werden in sehr wenig Methanol gelöst und dann mit so viel absolutem Äther versetzt, daß gerade eine leichte Trübung auftritt. (In reinem Äther ist die Base unlöslich.) Dann wird unter Kühlung mit Eis-Kochsalz Formylfluorid eingeleitet. (Das Formylfluorid wird aus KMF_2 , Ameisensäure und Benzoylchlorid hergestellt .) Nach einigen Minuten bildet sich ein weißer Niederschlag, der jedoch nach kurzer Zeit wieder aufgelöst wird. Nach etwa einer Stunde bringt man die klare Lösung im Vakuum zur Trockne. Durch Ausschütteln mit 1/2 n Schwefelsäure und Chloroform wird 1 mg (4 %) eines Neutralstoffes und, nach Aufarbeiten der schwefelsauren Schicht, 19 mg Ausgangsbasis gewonnen. Der Neutralstoff besitzt ebenfalls einen R_F von 0,79, daneben bleibt ebenso wie bei den anderen Formylierungsprodukten, ein Bestandteil am Startpunkt zurück.

4. Formamid

19 mg der Base werden mit 5 ccm Formamid unter Durchleiten von Stickstoff etwa 4 Stunden gekocht. Nach einer halben Stunde zersetzt sich das Formamid zum Teil unter Ausscheidung von schwarzen, teerartigen, z. T. kohleartigen Produkten. Während des Kochens entwickelt sich laufend Ammoniak. Nach dem Abkühlen wird

angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform ist farblos, es enthält 12 mg (63 %) eines Neutralstoffes. Im Dünnschichtchromatogramm trennt sich dieser in drei Stoffe: 1. R_F 0,79, 2. R_F 0,25, 3. Startpunkt.

Es wird über desaktiviertes Aluminiumoxyd (Brockmann) mit Methylacetat chromatographiert. Das Hauptprodukt (R_F 0,8) wird zuerst eluiert. Es kristallisiert nicht mit den üblichen Lösungsmitteln und wird deswegen in Analogie zu dem N-Formylderivat aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin bei $5 \cdot 10^{-3}$ Torr sublimiert. Nach dem Dünnschichtchromatogramm hat es sich danach nicht verändert (Kr 128).

Verlust bei 90° HV: 8,5 %; 7,7 % (durch Sublimation?)

$C_{20}H_{22}O_4N_2$ (354,4)

Ber.: C 67,85 H 6,26

(Kr 128 a) Gef.: 67,00 6,17

Diese Analyse (O_4 1) stimmt überein mit derjenigen eines der sublimierten N-Formylderivate (Kr 108 b) aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin.

5. Chloral

20 mg der Base werden in 4 ccm Chloroform gelöst und mit 3 ccm frisch destilliertem Chloral versetzt. Zuerst tritt eine weiße amorphe Fällung auf, die jedoch bald verschwindet. Man läßt 24 Stunden verschlossen bei Zimmertemperatur stehen und kocht dann noch eine Stunde unter Rückfluß. Dann wird im Vakuum zur Trockne gebracht und mit 1n Schwefelsäure und Chloroform ausgeschüttelt. Aus der schwefelsauren Lösung kann nur noch wenig Ausgangsbasis zurückgehalten werden. Der Neutralstoff ist kein sekundäres Amin mehr (Farbtest nach Feigl), die Ottoreaktion ist positiv. Um Spuren von Chloral zu entfernen wird mit wenig Wasser durchgerieben, abgossen und der Rückstand im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Stoff zeigt Ansätze zur Kristallisation mit Methylacetat. Nach dem IR-Spektrum ist kein N-Formylprodukt entstanden. Im Dünnschichtchromatogramm ist neben einem am Startpunkt bleibender Fleck noch ein Stoff mit dem R_F 0,84 entstanden. Aus 16 mg Base wurden 9 mg gewonnen (51 %) (Kr 96).

Methylierung des Desmethyldihydrogelsemins

1. Diazomethan

10 mg der Base werden in Methanol gelöst und mit einer 1 m ätherischen Diazomethanolösung versetzt. Es entwickelt sich etwas Gas. Nach 24 Stunden ist die Lösung vollkommen farblos, sie wird im Vakuum zur Trockne gebracht. Ein Test auf sekundäre Amine (Feigl) ist negativ, mit Zitronensäure und Acetanhydrid färbt sich die Lösung bereits nach kurzem Erwärmen im Wasserbad tiefrot. Im Pherogramm (p_H 6,5) zeigt sich außer einer basischen Zone noch eine nicht wandernde. Von diesem Neutralstoff wird durch Ausschütteln mit 1 n Schwefelsäure und Chloroform getrennt. Von dem Neutralstoff (Kr 80) sind 7 mg (70 %), von einem Basengemisch 1,6 mg (16 %) entstanden. Der Neutralstoff ist nach dem IR-Spektrum nicht identisch mit einem der aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin erhaltenen Neutralstoffe, im Dünnschichtchromatogramm bleibt er am Startpunkt zurück. Der basische Anteil besteht aus einem nicht kristallisierenden gelben Harz, das im Dünnschichtchromatogramm 2 Flecke zeigt, von denen der eine am Startpunkt zurück bleibt, der andere fast mit der Front wandert (R_F 0,95).

2. Formaldehyd und Ameisensäure

15 mg der Base werden mit einem Gemisch von 3 ccm Formalin (urf. 35 %) und 3 ccm Ameisensäure (95 %) gelöst und 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wird im Vakuum zur Trockne gebracht. Die Reaktion auf sekundäre Amine (Feigl) ist negativ. Mit den üblichen Lösungsmitteln wird der Stoff nicht kristallin. Er wird in 2 n Essigsäure gelöst, mit Natriumperchlorat versetzt und heiß filtriert. Dabei bleibt ein Teil ungelöst zurück (Paraformaldehyd?). Beim Erkalten fällt das Perchlorat amorph aus. Auch beim Eindunsten im Exsikkator bilden sich keine Kristalle (Kr 81).

3. Methyljodid

20 mg sekundäres Amin werden in 3 ccm Methyljodid und 10 Tropfen Methanol gelöst und 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wird im Vakuum zur Trockne gebracht. Nach dem Pherogramm (p_H 6,5) ist

außer einer Base ein Neutralstoff entstanden. Um diesen abzutrennen wird mit wenig 2 n Schwefelsäure und Natriumjodid versetzt. Da das Jodid offenbar nicht schwer genug löslich ist, es tritt nur eine leichte Trübung auf, wird mit Natriumperchlorat im Überschuß zugegeben: es fällt ein dicker weißer amorpher Niederschlag aus. Die Suspension wird mit Chloroform ausgeschüttelt, das organische Lösungsmittel abgetrennt und die wäßrige Schicht im Wasserbad einige Minuten erwärmt. Das Perchlorat kristallisiert beim Abkühlen aber auch dann nicht. Deswegen wird mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und die Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Die freie Base kristallisiert sofort mit Essigester in großen Quadern und erweist sich als Ausgangsmaterial (Feigl-Test, Pherogramm). Von dem Neutralstoff ist nur sehr wenig entstanden.

Bei einem weiteren Ansatz werden 10 mg Desmethyldihydrogelsemin mit 1/2 ccm Methyljodid und 1/4 ccm Methanol im Eisschlußrohr 22 Stunden im Wasserbad bei 100 Grad erhitzt. Die braune Lösung wird mit 2 Tropfen schwefliger Säure versetzt, im Vakuum fast zur Trockne gebracht und mit Schwefelsäure und Chloroform ausgeschüttelt. Vom Neutralstoff werden 2 mg isoliert. Der größte Teil der Base wird wieder zurückgewonnen. Der Neutralstoff (Kr 90) ist nicht mit dem aus der Diazomethanbehandlung gewonnenen identisch, die beiden IR-Spektren sind aber sehr ähnlich. Die Beilsteinprobe ist positiv.

Der Neutralstoff wird nach 16-stündigem Trocknen über P_2O_5 , 2 - 3 mm H_g , nach der Methode Dr. Walisch (Wärmeleitfähigkeit) analysiert.

$C_{21} H_{26} O_3 N_2 \cdot 1/2 J$ (417)

	Ber.:	C 60,48	H 6,28	N 6,72
(Kr 90 a)	Gef.:	61,4 (62,1)	6,40 (6,47)	6,7 (6,8)
		61,4	6,34	7,0

(1,1 % Rückstand berücksichtigt.)

Das Gemisch der mit Chloroform erhaltenen Basenfraktion gibt mit β -Naphthochinonsulfonat eine gelbrote Färbung. (Reaktion auf akt. Methylengruppen und quartäre Ammoniumbasen). Diese Färbung schlägt

beim Ansäuern mit 2 n Essigsäure nach orangegelb um. Die gleiche Farbreaktion gibt jedoch das reine, nicht mit Methyljodid behandelte sekundäre Ausgangsamin. Der Nachweis einer etwaigen Quartärnierung versagt also, weil bereits vorher aktives Methylen die entsprechende Farbreaktion gibt. Aus dem Basengemisch kristallisiert beim Anreiben mit Essigester oder Aceton überwiegend das Ausgangsamin. Die Mutterlauge gibt eine Rotfärbung mit Zitronensäure und Acetanhydrid als Hinweis für die Bildung eines tertiären Amins. Im Dünnschichtchromatogramm erscheinen Flecke mit dem R_F 0,81, also wie Dihydrogelsemin. Die Mengen sind jedoch zu gering, um von der erwarteten tertiären Base etwas isolieren zu können.

In Aceton wird im Gegensatz zu Methanol die sekundäre Base mit Methyljodid umgesetzt: 20 mg der sekundären Base werden mit 2 ccm Aceton und 1,5 ccm Methyljodid gelöst. (In reinem Aceton tritt keine Lösung ein.) Dann kocht man 24 Stunden unter Rückfluß. Schon nach etwa 2 Stunden schäumt die Lösung etwas, es fällt ein kristalliner Niederschlag aus. Der geringen Menge wegen kann er nicht abgesaugt werden, vielmehr wird im Vakuum zur Trockne gebracht und dann mit Aceton verrieben. Die gelbe Mutterlauge wird von dem fast farblosen Rückstand abgegossen. Dieser enthält nach dem Dünnschichtchromatogramm keine Ausgangsbasis mehr; die Substanz wandert mit Chloroform-Diäthylamin nicht. Im UV-Licht fluoresziert sie etwas, nach Besprühen mit Fluorescein löscht sie sehr stark. In der gelben Mutterlauge ist nur sehr wenig Ausgangsbasis und kein Neutralstoff nachweisbar (Dünnschichtchromatogramm).

Um die Rolle des Lösungsmittels zu überprüfen, werden 10 mg sekundäre Base mit 1 ccm Aceton + 1 ccm Methanol + 1 ccm Methyljodid gekocht. Im Dünnschichtchromatogramm ist wieder neben Ausgangsbasis ein Stoff mit dem gleichen R_F -Wert wie der Neutralstoff und ein nach dem Besprühen stark löschender, nicht wandernder Stoff zu sehen. Offenbar ist die Bildung des Neutralstoffes von der Anwesenheit des Methanols abhängig. (Das Methanol wurde destilliert, ist also etwa 99-prozentig.) Bei der Umsetzung mit Methanol in Methyljodid wird somit Ausgangsmaterial und ein Neutralstoff erhalten, in Aceton entsteht nur Methylierungsprodukt und in einem Gemisch von Aceton und Methanol werden Ausgangsamin,

Neutralstoff und Methylierungsprodukt erhalten.

Zum Identitätsbeweis des Methylierungsproduktes werden nach der Vorschrift von Marion 20 mg Dihydrogelsemin in 2 ccm Aceton und 1 ccm Methyljodid gelöst und 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach einigen Stunden beginnt die Lösung stark zu schäumen. Es fällt ein kristalliner Stoff aus. Er wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen.

Im Dünnschichtchromatogramm verhält er sich genauso wie das Umsetzungsprodukt aus der secundären Base mit Methyljodid in Aceton. Er wandert nicht mit Chloroform-Diäthylamin und löscht stark im UV-Licht nach dem Besprühen mit Fluoreszein. Die IR-Spektren beider Stoffe sind bis auf einen Intensitätsunterschied im Bereich von 3000 K identisch.

Trennung des Neutralstoffes aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin

Das Neutralstoffgemisch trennt sich im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Chloroform-Diäthylamin) in zwei Bestandteile mit den R_F -Werten 0,4 und 0,79. Das Gemisch wird über desaktiviertes Brockmannsches Aluminiumoxyd getrennt: Auf 100 g Aluminiumoxyd (Säulendurchmesser 5 cm) werden 200 mg Neutralstoffgemisch gelöst in wenig Chloroform, aufgetragen. Dann wird mit 300 ccm absolutem Äther nachgewaschen. Dadurch wird eine gelbe Verunreinigung entfernt, die durchläuft. Anschließend wird mit 500 ccm alkoholfreiem Chloroform ausgewaschen. Als erstes Produkt wird dabei der Bestandteil mit dem R_F 0,79 eluiert. Dem Chloroform werden dann 1 % Äthylalkohol zugesetzt. Wenn der zweite Neutralstoff erscheint, wird mit Chloroform-Äthylalkohol (9:1) der Hauptteil dieses Stoffes eluiert. Die einzelnen Fraktionen werden jeweils mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie geprüft.

Ausbeute an dem ersten Bestandteil (R_F 0,79) : 85 mg (42 %), in weiteren Ansätzen 21 % bzw. 30 %. An N-Desmethyllactam (R_F 0,4) : 70 mg (35 %) sowie 41 % und 28 %.

Ebenso wie bei der noch zu beschreibenden Trennung des Neutralstoffgemisches nach der Salzsäurebehandlung kann auch das ursprüngliche Gemisch nach mehreren anderen Methoden getrennt werden.

Mit Siliciumdioxid (Mallinckrodt, 100 mesh) + Celite Nr. 535, (5:1), und Chloroform-Diäthylamin (9:1) erhält man eine der Dünnschichtchromatographie vollkommen analoge Trennung. Jedoch entsteht aus dem Lösungsmittel, wahrscheinlich unter Lichteinfluß und SiO_2 -Katalyse ein gelber Stoff, der, in wechselnden Mengen entstehend, manchmal mehr als 100 %, bezogen auf die eingesetzte Alkaloidmenge, betragen kann und wegen seiner guten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln nicht abgetrennt werden kann. Die intensive Gelbfärbung des alkaloidfreien Lösungsmittelgemisches wird im allgemeinen erst dann beobachtet, wenn das Gemisch mit dem SiO_2 in Berührung kommt (Filtrieren über SiO_2 oder Einstellen der Dünnschichtplatten). Andernfalls tritt nach wesentlich längerer Zeit eine rotbraune Färbung ein.

Mit Dimethylformamid und alkoholfreiem Chloroform (4:25) kann auf dem Kieselsäure-Celite Gemisch ebenfalls getrennt werden, jedoch liegen die R_F -Werte sehr nahe beieinander. Auch hier entstehen offenbar Kondensationsprodukte, die jedoch farblos sind und relativ leicht durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd in Äther abgetrennt werden können. Das Alkaloid bleibt dabei an der Säule zurück.

Das Molgewicht des ungetrennten Neutralstoffgemisches in Chloroform (Osmometer) beträgt: 328.

Folgende Analysenwerte wurden an von S. Rosenberger angefertigtem, nicht chromatographiertem Neutrallstoffgemisch gewonnen:

Verlust bei 100 Grad Hochvakuum : 4,0 %, 3,5 %

bei 110 Grad Hochvakuum : 6,2 %, 4,6 %

Berechnet für 1 Wasser : 5,1 %

für 1/2 Methanol : 4,5 %

Gef.:	C	70,58	H	6,72	N	8,03	N- CH_3	1,13
		70,44		6,56		8,09		

Aktiver Wasserstoff nach Zerewitinoff: 0,37 %.

"N-Formylderivat" des Desmethyldihydrogelsemins

Der Bestandteil des ursprünglichen Neutralstoffgemisches mit dem R_F 0,79, den wir kurz als N-Formylderivat bezeichnen, kristalli-

siert nicht mit den üblichen Lösungsmitteln. Durch Chromatographie mit verschiedenen Adsorbentien und Lösungsmitteln gelingt eine weitere Reinigung nicht. Bereits beim Umkristallisieren aus Essigester sind Spuren der sekundären Base (R_F 0,47) nachweisbar. (Offenbar durch Säurespuren gebildet.) Wie aus den Ergebnissen der Bromierung hervorgeht, ist der Stoff mit dem R_F 0,79 ein Gemisch aus 2 - 3 Verbindungen. Durch Hochvakuumsublimation werden farbige Verunreinigungen entfernt, die zurückbleiben.

Vor der Sublimation schmilzt das Gemisch bei $135 - 40^\circ$ (Monoskop), nachdem bei $80 - 90^\circ$ Lösungsmittel verdampft ist. Wenn bei $5 \cdot 10^{-3}$ mm Hg bis kurz unter dem Schmelzpunkt erhitzt wird, sublimiert überwiegend eine als N-Formylderivat anzusehende Komponente und außerdem etwas N-Methylactam. Der R_F -Wert des Sublimates (0,79) hat sich nicht verändert, ebensowenig der Schmelzpunkt. Im IR-Spektrum ist lediglich eine kleine Änderung im Bereich von 3000 K zu beobachten, die auf die Lösungsmittelfreiheit zurückgeführt werden kann. Es ist auch jetzt noch keine Kristallisation zu erzielen. Das N-Methylactam, einer der Hauptbestandteile des ursprünglichen, nicht sublimierten Gemisches, sublimiert unter den gleichen Bedingungen auch etwas. Offenbar liegt also auch im Sublimat das Gemisch vor, wenn auch in anderer Zusammensetzung. Tatsächlich entstehen bei der Bromierung (s. u.) auch aus dem Sublimat mehrere Stoffe.

Das ursprüngliche, nicht sublimierte Gemisch (R_F 0,79) reagiert nicht mit Naphtochinonsulfonat (Test auf akt. Methylengruppen, Feigl). Beim Kochen mit konzentrierter Salzsäure unter Stickstoff entsteht ein sekundäres Amin und ein Neutralstoff vom gleichen R_F 0,79. Das sekundäre Amin wird durch den Feigl-Test nachgewiesen (intensiv blau), es hat den gleichen R_F -Wert 0,47 wie das aus dem ursprünglichen Neutralstoffgemisch aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin hergestellte Desmethyldihydrogelsemin und kristallisiert mit Methanol ebenfalls in Prismen.

Auch das sublimierte "Formylprodukt" wird durch Säuren in einen Stoff vom R_F 0,47 (sekundäres Amin) und in einen Stoff mit dem gleichen R_F 0,79 wie das N-Methylactam (s. u.) überführt, der

allerdings nur in sehr geringer Menge auftritt.

Verlust des nicht sublimierten Produktes von dem wir annehmen, daß es überwiegend aus N-Formylderivat besteht (kurz N-Formyl-derivat genannt) bei 90° HV : 3,0 %, 3,4 %. Verspritzt beim Trocknen.

Berechnet für 1 Wasser : 5,05 %

$C_{20} H_{22} O_3 N_2$ (338,4)

Ber.: C 71,07 H 6,56 N 8,29

(Kr 108 a) Gef.: 69,34 6,61 7,86

Nach 16-stündigem Trocknen über P_2O_5 bei 90° HV, $5 \cdot 10^{-3}$ mm Hg nach der Methode von Dr. Walisch (Wärmeleitfähigkeit) analysiert:

(Kr 108) Gef.: C 69,1 (69,31) H 6,56 (6,58) N 8,6 (8,6)
69,0 6,52 8,6

(Werte in Klammern: 0,3 % Rückstand berücksichtigt)

Das sublimierte Produkt hat keinen Verlust bei 90° HV.

(Kr 108 b) Gef.: C 67,67 H 6,15 N 8,08

Die Analyse könnte auf ein viertes Sauerstoffatom hindeuten. (Vgl. auch das Formamid-Produkt aus dem sekundären Amin, s. o.)

$C_{20} H_{22} O_4 N_2$ (356,4)

Ber.: C 67,46 H 6,23 N 7,87

In einem weiteren Ansatz wurde das ursprüngliche Neutralstoffgemisch aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin ohne irgendeine Vorbehandlung bei $5 \cdot 10^{-3}$ mm Hg auf etwa 130 - 140° erhitzt. Das amorphe Sublimat zeigt wieder den R_F -Wert von 0,79.

Verlust bei 90° HV : 1,7 %, 1,7 %

(Kr 108 c) Gef.: C 70,36 H 6,66
70,47 6,78

Der höhere C-Wert kann nicht durch eine Beimengung an N-Des-methylactam (R_F 0,4) bedingt sein, das höher schmilzt und bei dem wir bisher keine Sublimation festgestellt haben.

Drehung in Chloroform (DAB) (nicht sublimierte Substanz):

$c = 7,04 \%$

$$[\alpha]_{546}^{18} = + 55,6^{\circ}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{18} = + 43,2^{\circ}$$

$$[\text{M}]_{546}^{18} = + 186^{\circ}$$

($M = 338,4$)

N-Desmethyllactam

Der neben dem N-Formylprodukt aus der Trennung des Neutralstoffgemisches über Aluminiumoxyd mit Chloroform anfallende zweite Neutralstoff, der im Dünnschichtchromatogramm den R_F 0,4 besitzt, wird aus Essigester leicht kristallin erhalten. Die hervorragend ausgebildeten Säulen sind z. T. rosettenartig zusammengelagert. 4 mg des Lactams werden in konzentrierter Salzsäure unter Rückfluß gekocht. Es ist im Dünnschichtchromatogramm keine Änderung zu erkennen, lediglich am Startpunkt bleibt ein Zersetzungsprodukt zurück. Secundäres Amin ist nicht entstanden (Feigl-Test).

Mit Nitroprussidnatrium, 2 n Natronlauge und einem Tropfen Methanol als Lösungsvermittler reagiert das Lactam nicht (zuerst olivgrün, dann mit Essigester gelblichgrün wie bei einer Blindprobe), dgl. nicht mit o-Nitrobenzaldehyd und Natronlauge (Überführung in Indigo, Reaktion auf Methylenketone). Mit Benzsulphydroxamsäure (nach Angeli-Rimini) ist kein Aldehyd nachweisbar, ebenso nicht mit Fuchsin-schwefliger Säure. Mit Dinitrophenylhydrazin in Äthylalkohol wird zwar durch 24-stündiges Stehenlassen ein gelbes Produkt erhalten, jedoch kristallisiert dieses nicht.

Wenn man das Lactam in Äthylalkohol mit Natriumborhydrid stehen läßt, nach Abdampfen, Aufnehmen mit Wasser und dann Ausschütteln mit Chloroform auf sekundäre Alkohole prüft, indem man in Schwefelkohlenstoff löst, mit Ätznatron schüttelt, Molybdat zusetzt und mit 2 n Schwefelsäure ansäuert, färbt sich die wäßrige Schicht blau, nicht jedoch das Chloroform. Auch nach der Salzsäurebehandlung sowie auch im ungetrennten Neutralstoffgemisch tritt diese Farbe auf, auch ohne vorherige Reduktion mit Natriumborhydrid. Eine Alkoholgruppierung ist somit nicht nachzuweisen.

Der Schmelzpunkt liegt bei $170 - 75^{\circ}$, nach 12-stündiger Trocknung bei 110° Grad über P_2O_5 bleibt er unverändert (Monoskop).

Zur Analyse wird aus Essigester zweimal umkristallisiert.

$C_{19} H_{20} O_3 N_2$ (324,37)

Ber.: C 70,40 H 6,22 N 8,63

Trocknen bei 110° HV:

Verlust : 17,2 %. Berechnet für 1 Essigester: 20,6 %

(Kr 104 a) Gef.: C 70,41 H 6,43

Eine weitere, ebenfalls sehr gut kristalline Charge, wurde bei 110° HV versehentlich nicht bis zur Konstanz getrocknet:

Verlust : 16,9 %, 16,9 %

(Kr 104 b) Gef.: C 69,11 H 6,31 N 8,33

Dieselbe Charge bis zur Konstanz getrocknet:

Verlust : 17,82 %

(Kr 104 b) Gef.: C 69,95 H 6,42

(Verlust bei 90° HV : 3,1 %, 4,3 %

(Kr 104 a) Gef.: C 67,55 H 6,60 N 7,03)

$N-CH_3$ wurde nicht gefunden.

Molgewicht der amorphen, lufttrocknen Substanz in Chloroform (DAB) (Osmometer) : 347

Drehung in Chloroform (DAB) (Aus Essigester umkristallisiert, lufttrocken) : $c = 6,05$ %

$$[\alpha]_{546}^{18} = + 57^{\circ} \quad [\alpha]_D^{18} = + 45,3^{\circ}$$

$$[M]_{546}^{18} = + 149,5^{\circ} \quad (\text{umgerechnet auf lösungsmittelfreie Substanz})$$

Trennung des Neutralstoffgemisches nach der Salzsäurebehandlung

Das Neutralstoffgemisch aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin wurde, wie beschrieben, mit Salzsäure gekocht und das sekundäre Amin abgetrennt.

300 mg der gleichzeitig gebildeten Neutralfraktion werden, wie bei der Trennung des N-Formylproduktes von Desmethyllactam beschrieben, auf 100 mg desaktiviertes Aluminiumoxyd (Brockmann) in Chloroform aufgetragen. Dann wird mit absolutem Äther durchgewaschen und dann mit Chloroform-Äthylalkohol (99:1) eluiert. Es werden 63 mg (21 %), bei einem späteren Ansatz 38 %, eines Neutralstoffes aufgefangen, der im Dünnschichtchromatogramm den R_F -Wert 0,79 hat. Aus der Aluminiumoxydsäule wird durch Zugabe von 10 % Äthylalkohol ein weiterer Neutralstoff eluiert, der im Dünnschichtchromatogramm den R_F -Wert 0,4 hat und sich als durch die Salzsäurebehandlung unverändertes N-Desmethyllactam erweist. Die IR-Spektren beider Lactame sind deckungsgleich, die Kristallform aus Essigester in beiden Fällen sehr gut ausgebildete Säulen.

N-Methyllactam

Der zuerst eluierte Neutralstoff wird in Essigester gelöst, das Lösungsmittel fast vollständig verdampft und dann mit Methanol versetzt. Beim Durcharbeiten kristallisiert das Lactam in Säulen. Nach einmaligem Umkristallisieren sind die Kristalle vollkommen farblos und sehr gut ausgebildet. Gegen Salzsäure ist der Stoff vollkommen stabil, beim Kochen unter Rückfluß (8 Stunden) entsteht nur in geringer Menge ein Zersetzungsprodukt, das im Dünnschichtchromatogramm am Startpunkt hängen bleibt. Der R_F -Wert des reinen Produktes ist 0,79 bei der üblichen Laufstrecke von 10 cm, bei 15 cm Laufstrecke unterscheidet sich das Lactam etwas vom N-Formylderivat, jedoch nur bei relativ großen Konzentrationen (ugf. 40 Gamma pro Fleck).

Der Schmelzpunkt liegt bei 145-50°, nach Trocknen (12 Stunden über P_2O_5 bei 2-3 mm Hg) bei 149-52° (Monoskop).

Verlust bei 110° HV: 6,65 % (schwaches Sublimat).

Berechnet für 1 Methanol : 8,6 %

$C_{20} H_{22} O_3 N_2$ (338,39)

Ber.: C 71,07 H 6,56 N 8,29

(Kr 103 b) Gef.: 71,16 6,59

Verlust bei 90° HV : 3,2 %, 4,3 %

(Kr 103 a) Gef.: C 69,14 H 6,86 N 8,07

Lufttrocken analysiert:

$C_{20} H_{22} O_3 N_3 + 1 CH_3 OH$ (370,4)

Ber.: C 68,16 H 7,08

(Kr 103 b) Gef.: 67,83 6,87

Verlust bei 90° HV : 0,13 % (?)

Ber.: für 1 N-CH₃ : 4,43 %

Gef.: : 1,96 %

Molgewicht der lufttrockenen, amorphen Substanz in Chloroform (DAB) (Osmometer) : 333

Drehung in Chloroform (DAB). (Aus Methanol umkristallisiert, lufttrocken): $c = 2,8$ %

$$\left[\alpha \right]_{546}^{18} = + 49^{\circ}$$

$$\left[\alpha \right]_D^{18} = + 34,5^{\circ}$$

$$\left[M \right]_{546}^{18} = + 153^{\circ}$$

(umgerechnet auf
lösungsmittelfreie
Substanz)

Versuchte Lactamspaltung

5 mg N-Methylactam werden mit 3 ccm gesättigter Bariumhydroxyd-lösung 5 Stunden bei 100 Grad im Wasserbad erhitzt. Dann wird im Vakuum zur Trockne gebracht und mit Methanol ausgezogen. Da Bariumsalz mit gelöst wird, wird zur Trockne gebracht und mit Chloroform ausgekocht. Beim Eindampfen entstehen bereits kleine Kristalle. Ein Feigl-Test auf secundäre Amine ist negativ. Die

Ottoreaktion ist positiv. Beim Titrieren mit Salzsäure und dann mit Natronlauge in Cellosolve (80 %) kann weder eine Säure- noch eine Basengruppe festgestellt werden. Offenbar ist keine Reaktion eingetreten oder der Lactamring sofort wieder geschlossen worden.

Hydrierung des N-Methylactams

35 mg N-Methylactam, bei 110° 12 Stunden über P_2O_5 , 2 - 3 mm Hg getrocknet, werden mit 52 mg Platindioxyd in 35 ccm Eisessig bei 20° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme beträgt nach 4 Stunden 35 ccm. Nach weiteren 12 Stunden nochmals 4 ccm. Da dieser große Wasserstoffverbrauch nicht zu erklären ist, wird in einer Blindprobe 35 ccm Eisessig mit 52,1 mg Platindioxyd unter den gleichen Bedingungen hydriert. Die Wasserstoffaufnahme nach 4 Stunden beträgt 26 ccm, nach weiteren 12 Stunden nochmals 4 ccm. Die Substanz hat also 9 ccm H_2 verbraucht. Das Platindioxyd wird abfiltriert, die Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht und mit Methylacetat über desaktiviertes Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Das Methylacetat wird verdampft und die Substanz in Essigester aufgenommen. Es bilden sich derbe, sehr gut ausgebildete farblose Prismen. Im Dünnschichtchromatogramm zeigt der Stoff einen R_F -Wert von 0,95, nach dem Besprühen mit Fluorescein fluoresziert er gelb. Die Ottoreaktion ist negativ.

Bei 110° HV kein Verlust, bzw. : 0,6 % (Kontrolle)

$C_{20} H_{28} O_3 N_2$ (344,60)

Ber.: C 69,83 H 8,20 N 8,14

(Kr 126) Gef.: 69,43 7,86

(Kontrolle) 69,87 8,19

Nach der Methode Dr. Walisch (Wärmeleitfähigkeit) analysiert:
(Die Substanz wurde aus der Mutterlauge des obigen Ansatzes gewonnen, sie zeigt im Dünnschichtchromatogramm keinen Unterschied. Sie wurde lufttrocken analysiert):

(Kr 126 a) Gef.: C 69,1 (69,2) H 9,02 (9,04) N 8,0 (8,0)

68,9

8,98

7,7

(Werte in Klammern: 0,2 % Rückstand berücksichtigt.)

Bromierungsprodukte der Neutralstoffe aus der Permanganat-oxydation

a) Bromierung des N-Methyllactams

50 mg des gut kristallinen und im Dünnschichtchromatogramm einheitlichen N-Methyllactams werden in wenig Methanol gelöst und mit der gleichen Menge Wasser versetzt. Dann wird mit Bromwasser (bei 20° gesättigt) etwa eine halbe Stunde stehen gelassen. Beim Zugeben des Bromwassers fällt sofort ein dicker gelber Niederschlag aus, der sich nach einiger Zeit rötlich färbt. Die Suspension wird im Vakuum weitgehend eingeeengt, die kongosaure Reaktion mit einigen Körnchen Natriumbicarbonat abgestumpft (p_H 6) und dann zur Trockne gebracht. Es wird mit Aceton aufgeköcht und die gelbe Mutterlauge abgegossen. Der Rückstand ist weiß. In Essigester löst er sich sehr schwer, es muß einige Zeit gekocht werden, dann wird filtriert. Beim Einengen fallen wetzsteinförmige Kristalle aus, die jedoch nicht gut ausgebildet sind. Nach dem Dünnschichtchromatogramm bestehen sie aus zwei Bestandteilen mit den R_F -Werten 0,5 und 0,28. Es wird mit Chloroform-Benzol (3:1) über desaktiviertem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die beiden Bestandteile trennen sich gut. Sie werden beide aus Essigester umkristallisiert. Der Hauptbestandteil hat den R_F 0,5, die Ausbeute beträgt 36 mg (72 %), der zweite Stoff R_F 0,28 fällt in einer Ausbeute von 4 mg (noch sehr unrein) (8 %) an. Der zweite Bestandteil ist nicht sehr gut kristallin, er ist mit einem gelblichen Stoff verunreinigt. Der Hauptbestandteil ist dagegen sehr gut kristallin (kleine, aber gut ausgebildete wetzsteinförmige Kristalle). Der Schmelzpunkt des Hauptbestandteiles liegt bei 280 - 85°, ab 240° sublimiert der Stoff, es bilden sich dabei Quadern (Monoskop).

Zur Analyse wird zweimal aus Essigester umkristallisiert.

Verlust bei 110° HV : 6,65 %, 8,00 %

Berechnet für 1/2 Essigester : 8,87 %

$C_{20} H_{20} O_3 N_2 Br_2$ (496,21)

Ber.: C 48,43 H 4,07 N 5,65 Br 32,29

(Kr 131) Gef.: 48,72 4,08 32,54

Dieselbe Charge, nach 16-stündigem Trocknen über P_2O_5 bei $105 - 110^\circ$, 2 - 3 mm Hg, nach der Methode von Dr. Walisch (Wärmeleitfähigkeit) analysiert:

Gef.: C 48,5 H 4,27 N 6,3

48,4 4,27 6,6

N-Methyl: Kein Verlust bei 110° HV (?)

Berechnet für 1 Methyl an N gebunden : 2,83 %

(Kr 131) Gef.: 2,34 % (Essigester?)

Der Nebenbestandteil aus der Bromierung des N-Methylactams löst sich nicht in 1/3 konzentriertem Ammoniak. Er schmilzt bei $185 - 90^\circ$ (Monoskop). Die Ottoreaktion ist positiv.

Nach 16-stündigem Trocknen über P_2O_5 bei $105 - 110^\circ$, 2 - 3 mm Hg, nach der Methode Dr. Walisch (Wärmeleitfähigkeit) analysiert:

$C_{20} H_{21} O_5 N_2 Br$ (449,3)

Ber.: C 53,50 H 4,71 N 6,25

(Kr 136) Gef.: 52,9 (53,0) 4,65 (4,66) 6,5 (6,5)

52,8 4,69 6,8

(Werte in Klammern: 0,3 Rückstand berücksichtigt.)

Da eine Brombestimmung fehlt, ist der Gehalt an 5 Sauerstoffen unsicher.

b) Bromierung des N-Formylderivates

50 mg des nicht sublimierten Formylproduktes werden auf die gleiche Weise wie das N-Methylactam in wenig Methanol und der gleichen Menge Wasser mit Bromwasser bei Zimmertemperatur bromiert. Nach einer halben Stunde wird der Ansatz im Vakuum fast

zur Trockne gebracht, mit wenig Natriumbicarbonat versetzt bis zum p_H 6 (ugf.) und anschließend im Vakuum vollständig zur Trockne gebracht. Es wird mit Essigester versetzt und aufgeköcht. Nach dem Abkühlen wird die gelbe Mutterlauge abgegossen. Der fast farblose Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert. Es fallen beim Einengen farblose Kristalle aus, die den gleichen R_F -Wert besitzen wie das Hauptprodukt aus der Bromierung des N-Methylactams. Der größte Teil der Substanz ist jedoch in den Mutterlaugen enthalten. Sie werden vereinigt und über desaktiviertes Brockmannsches Aluminiumoxyd mit Benzol-Chloroform (1:3) chromatographiert. Nach einer gelben Verunreinigung wird zuerst ein Stoff eluiert, der den R_F -Wert 0,6 besitzt und im UV-Licht nach Besprühen mit Fluorescein viel stärker löscht als die Bromierungsprodukte des N-Methylactams. Dann werden nacheinander 2 Stoffe mit den R_F -Werten 0,5 und 0,28 herausgelöst. Die Ausbeuten betragen 13 mg (38 %), 6,2 mg (12,4 %) und etwa 2 mg (ugf. 4 %). Die Ausbeuten bei einem größeren Ansatz wurden nicht bestimmt. Das Hauptprodukt (R_F 0,6) wird in Essigester gelöst, beim Einengen scheidet sich ein Kristallbrei aus, der aus zu Sternen zusammengelagerten Säulen und Prismen besteht. Alle Kristalle sind sehr gut ausgebildet. Der Schmelzpunkt liegt bei $280 - 85^\circ$ (Monoskop).
Verlust bei 110° HV : 26,6 %, 28,8 %, 35,6 %.

Berechnet für 2 Essigester : 38,3 %

$C_{20} H_{20} O_4 N_2 Br_2$ (512,2)

Ber.:	C	46,82	H	3,93	N	5,47	Br	31,32
(Kr 133)	Gef.:	46,15		4,06		5,51		38,96

Dieselbe Charge wurde nach der Methode von Dr. Walisch (Wärmeleitfähigkeit) nach 16-stündigem Trocknen bei $105 - 110^\circ$, 2 - 3 mm Hg, über P_2O_5 analysiert:

Gef.:	46,8	4,07	5,1
	46,9	4,10	5,4

Sauerstoffbestimmung:

Verlust bei 120° HV : 10,6 %

C₂₀ H₂₀ O₃ N₂ Br₂ (496,2)

Ber.: O 9,68

(Kr 133) Gef.: 9,75

Es ist anzunehmen, daß die Gegenwart eines vierten Sauerstoffatoms nur durch den höheren Bromgehalt (38,96 statt 31,32 %) vorgetäuscht wird, denn unter der Annahme einer unvollständigen Trocknung (Gehalt von noch 1,5 Mol Essigester) hätte ein Sauerstoffwert von etwa 15 % gefunden werden müssen.

Bei der Bromierung des N-Formylderivates entsteht neben dem Hauptprodukt ein Stoff mit dem R_F 0,5 und ein weiterer mit dem R_F 0,28, die beide aus Essigester kristallisieren. Die Vermutung, daß es sich bei diesen beiden Substanzen um die gleichen Produkte handelt, die auch bei der Bromierung des N-Methyllactams entstehen, wird durch mehrere Ergebnisse gestützt: Der Schmelzpunkt des Produktes mit dem R_F 0,5 liegt bei 275 - 80 Grad, ab 235 Grad sublimiert der Stoff, wobei eine Umwandlung der Säulen in Quadern zu beobachten ist. Das IR-Spektrum stimmt mit demjenigen des Hauptproduktes der Bromierung des N-Methyllactams überein.

Der Stoff mit dem R_F 0,28 ist nur in sehr geringer Menge vorhanden. Obwohl er gut kristallisiert, ist er im Dünnschichtchromatogramm nicht ganz einheitlich. Er schmilzt bei 200 - 205° (Mikroskop). Die IR-Spektren, verglichen mit dem analogen Produkt aus dem N-Methyllactam sind nicht ganz identisch, aber die geringe Abweichung kann wohl mit dem geringeren Reinheitsgrad erklärt werden. Die Ottoreaktion ist bei diesem Stoff, wie bei allen anderen Bromierungsprodukten, positiv und zwar, im Gegensatz zu den nicht bromierten Gelseminderivaten, die mit Bichromat und konzentrierter Schwefelsäure rot werden, rotviolett bis violett.

c) Bromierung des N-Desmethyllactams

50 mg N-Desmethyllactam werden unter den gleichen Bedingungen

bromiert, indem sie in wenig Methanol gelöst, mit der gleichen Menge Wasser versetzt und mit Bromwasser versetzt werden. Der entstehende gelbe Niederschlag wird bereits nach wenigen Minuten rot. Es wird im Vakuum zur Trockne gebracht. Die Substanz löst sich sehr schwer in Essigester. Beim Einengen der heiß filtrierten Lösung bilden sich Säulen, die aber nicht sehr gut ausgebildet sind. Die Einheitlichkeit der Substanz kann im Dünnschichtchromatogramm nur schlecht geprüft werden, da die meisten Lösungsmittel zu schlecht lösen, der R_F -Wert ist klein, der Fleck sehr weit auseinander gezogen (R_F : 0,12 bis 0,18). In der Mutterlauge sind sehr geringe Mengen eines Stoffes mit dem R_F 0,4 vorhanden.

Die Substanz wird aus Essigester zweimal umkristallisiert. Eine Ausbeute wurde nicht bestimmt. Beim Erhitzen wandeln sich bei 280° die groben Säulen in winzige Nadelchen um, die bei 330° schmelzen (Monoskop).

Verlust bei 110° HV : 3,04 %, 4,62 %

Berechnet für 1/4 Essigester : 4,68 %

$C_{19} H_{18} O_3 N_2 Br_2$ (482,2)

	Ber.:	C 47,34	H 3,76	N 5,81	Br 33,18
(Kr 135)	Gef.:	47,92	4,18		33,03

Dieselbe Charge wurde nach 16-stündigem Trocknen bei $105-110^\circ$ über P_2O_5 , 2-3 mm Hg, nach der Methode von Dr. Walisch (Wärmeleitfähigkeit) analysiert:

Gef.: C 49,1(49,6) H 4,47(4,52) N 5,6(5,7)
 49,1 4,48 5,9

(Werte in Klammern: 1,1 % Rückstand berücksichtigt.)

(Wir nehmen an, daß bei der Trocknung Brom verloren ging.)

Aminoxyd aus Dihydrogelsemin mit Wasserstoffsuperoxyd

100 mg Dihydrogelsemin (+ 1 Aceton) werden in 2 ccm unvergälltem Äthylalkohol gelöst und mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd (30 %) 3 Tage verschlossen stehen gelassen und dann im Vakuum zur Trockne

gebracht. Im Pherogramm ist kein Dihydrogelsemin mehr zu sehen, neben einer sehr schmalen, zur Kathode wandernden Fluoreszenzzone befindet sich der größte Teil der Substanz in einer ebenfalls basischen Hauptzone, die nach dem Besprühen mit Fluorescein im UV-Licht löscht. Die Zone wird ausgeschnitten, mit Methanol eluiert und mit Jodstärke auf das Vorhandensein einer Aminoxydgruppe getestet. In der Kälte tritt keine Reaktion ein, wenn man im Wasserbad 1-2 Minuten erwärmt, wird sofort Jod ausgeschieden. Ein Test auf sekundäre Amine (Feigl) ist negativ. Das Aminoxyd ist sehr gut wasserlöslich, ebenso in Methanol, nicht dagegen in Essigester (Kr 113 a).

Desmethyldihydrogelsemin aus dem Aminoxyd

Das Rohprodukt aus der Umsetzung von Dihydrogelsemin mit Wasserstoffsuperoxyd enthält nur wenig Verunreinigungen und wird daher ohne weitere Reinigung mit 10 mg Natriumbichromat in einigen cm Wasser 20 Minuten bei 100 Grad gekocht. Anschließend wird mit einem Tropfen 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Dünnschichtchromatogramm (Aluminiumoxyd, Chloroform oder Aceton) besteht das Umsetzungsprodukt aus drei Stoffen. Die Basenfraktion wird von einem Neutralstoff durch Ausschütteln mit 2 n Schwefelsäure und Chloroform getrennt. Die Basen werden in Chloroform über desaktiviertes Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Zuerst wird Dihydrogelsemin isoliert und durch Dünnschichtchromatographie, Pherogramm (p_H 6,5) und der Reaktion mit Zitronensäure und Acetanhydrid (Feigl) identifiziert. Die zweite Base wird durch Chloroform-Methanol (1:1) heruntergelöst. Sie wird mit heißem Essigester von mitgelöstem Aluminiumoxyd getrennt; um sie kristallin zu erhalten, reicht jedoch die Substanz nicht aus. Der Test auf sekundäre Amine (Feigl) ist positiv, Der R_F -Wert im Dünnschichtchromatogramm gleicht dem des Desmethyldihydrogelsemins. Die IR-Spektren sind identisch (Kr 118).

Der Neutralstoff wird ebenfalls über desaktiviertes Aluminiumoxyd in Chloroform chromatographiert. Er hat im Dünnschichtchromatogramm einen R_F -Wert von 0,79, er kristallisiert beim Animpfen mit dem N-Methyllactam nicht. Der Stoff ist kein Aminoxyd (Kr 119).

Wenn man Dihydrogelsemin mit Wasserstoffsuperoxyd (3 %) etwa 30 Minuten bei 100 Grad im Wasserbad kocht, entsteht ein Stoffgemisch, das sich im Pherogramm (p_H 6,5) in 10 Zonen aufsplittet, davon eine nicht wandernde und 9 basische. Nach 2 Minuten im Wasserbad hat sich Dihydrogelsemin bereits im Wasserstoffsuperoxyd gelöst, wenn man sofort zur Trockne bringt, sind außer Dihydrogelsemin noch 5-6 basische Stoffe zu beobachten (Pherogramm, p_H 6,5). Auch mit Wasserstoffsuperoxyd (6 %) nach 1 1/2-stündiger Kochzeit entstehen mindestens 10 Stoffe. Läßt man mit Wasserstoffsuperoxyd (3 %) 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen, sind im Pherogramm 5-6 Stoffe zu sehen. In allen Ansätzen ist Dihydrogelsemin unumgesetzt geblieben, die Jodstärkereaktion ist in der Wärme positiv, ein Test auf sekundäre Amine ebenfalls.

Aus dem Pherogramm des 30 Minuten im Wasserbad erhitzten Ansatzes (10 Zonen) werden 3 Zonen eluiert. Das Methanol-Eluat der am wenigsten zur Kathode wandernden Zone zeigt in der Wärme eine positive Jodstärkereaktion. Es ist gut in Wasser löslich, ebenso in Methanol, nicht dagegen in Essigester oder Chloroform. Es liegt also ein Aminoxyd vor.

Die beiden weiteren, etwas stärker zur Kathode wandernden Zonen werden ebenfalls mit Methanol eluiert. Sie zeigen keine Jodstärkereaktion (Kr 113 b und c).

Die Jodstärkereaktion kann bereits auf dem Pherogramm ausgeführt werden, ohne daß die einzelnen Zonen eluiert werden müssen. Man trägt dazu mit der Pipette angesäuerte Kaliumjodidstärkelösung als Strich in Laufrichtung auf das Papier auf und erwärmt dann, indem man das Blatt kurze Zeit im Wasserdampf hält. Die das Aminoxyd enthaltene Zone färbt sich dabei braun.

Entmethylierung von Dihydrogelsemin mit Bromcyan

200 mg Dihydrogelsemin in 50 ccm absolutem Äther werden mit 110 mg Bromcyan versetzt, die Lösung trübt sich dabei. Man erwärmt 1-2 Minuten im Wasserbad, läßt dann 5 Stunden bei 20 Grad verschlossen stehen und verdampft dann den Äther, wie auch das unumgesetzte Bromcyan im Vakuum (Siedepunkt 60^0). Der Rückstand wird mit 50 ccm konzentrierter Salzsäure gekocht. Nach 6 Stunden

färbt sich die Lösung intensiv rot. Nach insgesamt 8 Stunden wird mit Ammoniak versetzt, worauf die rote Farbe verschwindet, und mit Chloroform ausgeschüttelt.

Bis hierher wurde nach der Vorschrift von Jones und Stevens gearbeitet. Die weitere Aufarbeitung wurde unabhängig davon vorgenommen.

Das Chloroform wird mit 2 n Schwefelsäure ausgeschüttelt. Im organischen Lösungsmittel bleibt ein Neutralstoffgemisch, das sich im Dünnschichtchromatogramm in 2 Komponenten trennt.

Die R_F -Werte 0,80 und 0,42 (auf Kieselgel) sind fast gleich denen des Desmethyllactams und des N-Methyllactams. Die beiden Stoffe werden analog diesen beiden Lactamen aus der Permanganat-oxydation über desaktiviertes Aluminiumoxyd (Brockmann) mit Chloroform getrennt. Der Neutralstoff mit dem R_F 0,80 wird in Methanol gelöst und mit einem Kristall von N-Methyllactam angeimpft. Die Lösung erstarrt sofort zu einem Kristallbrei (Säulen). Im IR-Spektrum sind beide Stoffe trotzdem verschieden, der mit Bromcyan hergestellte hat eine Nitrilbande bei 2245 cm^{-1} . Die Rohausbeute beträgt 30 mg (15 %) nach einmaligem Umkristallisieren noch 11 mg (5,5 %). Die Beilsteinprobe ist negativ. Die Substanz sintert bei 170-80 Grad und schmilzt bei 250-55 Grad (Monoskop).

Verlust bei 110° HV : 0,1 %, 0,13 %

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_3$ (351,4)

Ber.:	C	71,62	H	6,31	N	12,53
-------	---	-------	---	------	---	-------

(Kr 114)	Gef.:	70,38	6,54	12,09
----------	-------	-------	------	-------

Wahrscheinlich ist das isolierte, nicht umgesetzte Nitril durch das Kochen mit konzentrierter Salzsäure doch schon etwas verseift worden.

Der zweite Neutralstoff mit dem R_F 0,42 wird aus Essigester 1-mal umkristallisiert. Die Rohausbeute beträgt 59 mg (29,5 %). Die Kristalle sind nicht gut ausgebildet (wetzsteinförmig), sie schmelzen bei 130-35 Grad (Monoskop).

Verlust bei 90° HV : 2,05 %, 2,16 %

Berechnet für 1/2 Wasser: 2,21, 1/4 Essigester: 5,7 %

$C_{22} H_{27} O_4 N_3$ (397,5)

Ber.: C 66,55 H 6,82 N 10,59

(Kr 117) Gef.: 66,74 6,78 10,32

Eine Deutung der Formel ist uns nicht möglich.

Beim nochmaligen Kochen dieses zweiten Neutralstoffes mit konzentrierter Salzsäure bildet sich keine secundäre Base - der Feigl-Test ist negativ, im Dünnschichtchromatogramm ist nur am Startpunkt ein Fleck zu sehen, offenbar ein Zersetzungsprodukt.

Die nach der Abtrennung der beiden Neutralstoffe übrigbleibende schwefelsaure Lösung wird mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand besteht im Dünnschichtchromatogramm aus 2 Basen, vom R_F 0,81 und 0,48. Über desaktiviertes Aluminiumoxyd (Brockmann) kann die erste Base sehr leicht mit Chloroform abgetrennt werden, die zweite wird mit Chloroform-Methanol (1:1) heruntergelöst. Die Rohausbeute an der ersten Base (R_F 0,81) beträgt 65 mg (32,5 %); die Base wird in Aceton gelöst und mit Dihydrogelsemin angeimpft, nach kurzer Zeit scheiden sich gut ausgebildete Säulen aus. Mit Zitronensäure und Acetanhydrid wird eine Probe nach 3-4 Minuten im Wasserbad bei 100° violettrot. Die IR-Spektren der Base und des Dihydrogelsemins stimmen überein. Der Schmelzpunkt liegt bei 212-15 Grad (Monoskop).

Verlust bei 110 Grad Hochvakuum : 11,1 %, 13,4 %

Berechnet für 1 Aceton : 15,2 %

$C_{20} H_{24} O_2 N_2$ (324,2)

Ber.: C 74,14 H 7,47 N 8,65

(Kr 115) Gef.: 73,72 7,31 8,74

Die zweite Base gibt einen positiven Test auf secundäre Amine mit Nitroprussidnatrium und Acetaldehyd (intensiv blau). Die Ausbeute beträgt 3 mg (1,5 %). Der geringen Menge wegen konnte sie nicht kristallin erhalten werden. Vermutlich ist deswegen das IR-Spektrum nicht vollständig mit dem des Desmethyldihydrogelsemins identisch.

In einem weiteren Ansatz wurde das Nitril vor der Salzsäurebehandlung isoliert. 200 mg Dihydrogelsemin (+ Aceton) wurde nach der Vorschrift von Marion mit 200 mg Bromcyan in 30 ccm Chloroform gelöst und 16 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wurden das Lösungsmittel und das Bromcyan verdampft und mit Methanol versetzt. Es scheiden sich sofort Prismen aus. Sie werden aus Methanol einmal umkristallisiert. Sintern bei 270° , Schmelzen teilweise bis 275° , der Rest wandelt sich in gut ausgebildete Säulen um, die bei $280-85^{\circ}$ schmelzen (Monoskop). Das IR-Spektrum ist gleich dem des Nitrils, das nach der Salzsäurebehandlung des vorigen Ansatzes isoliert wurde, die R_F -Werte im Dünnschichtchromatogramm sind ebenfalls gleich.

Der Stoff wurde nach 16-stündigem Trocknen bei $105-110^{\circ}$ über P_2O_5 , 2-3 mm Hg, nach der Methode von Dr. Walisch analysiert.

$C_{20} H_{21} O_2 N_3$ (335,39)

Ber.:	C	71,62	H	6,31	N	12,53
(Kr 129)	Gef.:	71,1		6,30		12,9
		71,3		6,34		13,0

Der Rest des Nitrils (110 g) wird mit konzentrierter Salzsäure 96 Stunden unter Rückfluß gekocht, die intensiv rote Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht, mit wenig Methanol angelöst und mit 1/2 n Schwefelsäure und Chloroform ausgeschüttelt. In das organische Lösungsmittel gehen 8 mg (7,3 %); sie trennen sich im Dünnschichtchromatogramm in zwei Stoffe mit den R_F -Werten 0,4 und 0,8. Die schwefelsaure Lösung wird mit 2 n Natronlauge versetzt, dabei verschwindet die rote Farbe und ein weißflockiger Niederschlag fällt aus. Er wird abgesaugt und mit Methanol ausgekocht. Dabei geht ein Teil in Lösung. Dieser Bestandteil gibt einen positiven Feigl-Test auf sekundäre Amine.

Der Methanol-Rückstand löst sich in verdünnter Salzsäure tiefrot, ebenso mit 2 n Essigsäure, wobei aber die Rotfärbung nicht auftritt. In alkalischer Lösung liegt der Stoff offenbar als Natriumsalz vor, beim Verglühen bleibt ein großer Rückstand übrig.

Wird die salzsaure Lösung mit Natriumperchlorat versetzt und dann tropfenweise mit 2 n Natronlauge neutralisiert, so verschwindet die rote Farbe langsam und schlägt bei etwa $p_H 6$ in ein intensives Blau um, bei weiterer Natronlaugezugabe fällt das farblose Natriumsalz aus. Ohne Perchlorsäure bleibt die Blaufärbung aus.

Die rote Lösung hellt sich beim Neutralisieren auf und wird schließlich farblos.

Mit schwefliger Säure wird die rote Lösung sofort entfärbt. Gibt man zu der entfärbten Lösung einen Tropfen Wasserstoffsuperoxyd (3 %), so wird die Lösung wieder rot, aber die Farbe bleibt nur etwa zwei Minuten bestehen.

Die rote salzsaure Lösung des Methanol-Rückstandes wird im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rest mit Methanol aufgenommen. Ein Teil bleibt ungelöst zurück. Das Methanol wird verdampft, der Rückstand mit absolutem Äther durchgerieben. Der größte Teil der Substanz löst sich in Äther. Aber auch diese Substanz verbrennt nicht rückstandsfrei. Das rote Produkt bildet ein amorphes Pikrat. Eine pK-Bestimmung in Methylcellosolve ergibt die (sehr ungenau bestimmten) Werte: 8,79 und 5,19 (Kr 137).

Entmethylierung von Dihydrogelsemin mit Hydrozimsäure

50 mg Dihydrogelsemin werden mit 150 mg Hydrozimsäure 8 Stunden auf etwa 120 Grad erhitzt. Nach dem Erkalten wird von unumgesetzter Säure durch Ausschütteln mit 2 n Natronlauge und Chloroform getrennt. Ein definiertes Produkt ist nicht zu isolieren. Ein Test auf sekundäre Amine (Feigl) ist negativ. Im Pherogramm (6,5) ist außer einer breiten Zone nicht umgesetzten Dihydrogelsemins ein Band brauner Verunreinigungen zu sehen.

Entmethylierung mit Salpetriger Säure

20 mg Dihydrogelsemin werden mit 1/2 konzentrierter Salzsäure gelöst und unter Eiskühlung mit festem Natriumnitrit versetzt. Nach einigen Minuten fällt ein gelbbrauner flockiger Niederschlag aus, der bald unter Grünfärbung wieder in Lösung geht. Nach etwa 3 Stunden wird eine Spatelspitze Kupfer-(I)-chlorid

zugesetzt, es entwickeln sich Stickoxyde. Man macht alkalisch und schüttelt mit Chloroform aus. Auch aus diesem Ansatz kann nichts Definiertes gewonnen werden. Ein Test auf sekundäre Amine verläuft nicht eindeutig.

Lactam aus Dihydrogelsemin mit Azodicarbonsäureester

340 mg Dihydrogelsemin werden nach der Vorschrift von Marion in 10 ccm Aceton und 1 ccm Methanol gelöst und tropfenweise mit Azodicarbonsäureester versetzt. Dann wird 2 1/2 Stunden stehen gelassen. im Vakuum zur Trockne gebracht und etwa eine Stunde im Wasserbad bei 100 Grad mit 15 ccm 10-prozentiger Salzsäure gekocht. Die Lösung ist danach intensiv rot. Sie wird zuerst mit Chloroform ausgeschüttelt, dann mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und erneut ausgeschüttelt. Der gelbe Rückstand des alkalischen Auszuges wird in Methylenchlorid gelöst und an Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Der Hauptteil wird mit Chloroform herausgelöst, zur Trockne gebracht und mit Methanol und wasserfreiem Kaliumcarbonat über Nacht verschlossen stehen gelassen. Dann wird filtriert und das Methanol verdampft. Die Ausbeute beträgt 120 mg (33 %). Schmelzpunkt: 242-49 Grad (Block).

120 mg des erhaltenen Pseudobasenmethyläthers werden in 5 ccm Eisessig gelöst und mit 45 mg Chromtrioxyd in 0,3 ccm Wasser und 2 ccm Eisessig 18 Stunden gekocht, dann mit 3 ccm Wasser versetzt, mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Ausbeute beträgt 60 mg (50 %). Es wird in Benzol gelöst und über Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Auch mit sehr viel Benzol wird nichts eluiert, ebenso nicht mit absolutem Äther. Erst mit Chloroform wird ein gelblicher Stoff herausgelöst. Im Pherogramm trennt sich dieser in einen basischen und einen neutralen Anteil (p_H 6,5). Zur Trennung wird mit 1/2 n Schwefelsäure und Chloroform ausgeschüttelt. Der erhaltene Neutralstoff wird mit Methanol aufgekocht und heiß filtriert. Beim Einengen und Abkühlen scheiden sich winzige Kriställchen ab, Ausbeute: 10 %, bei weiteren Ansätzen 38,3 %, 40 %. Nach dem Dünnschichtchromatogramm sind die Kristalle jedoch nicht einheitlich. Sie trennen sich in 2 Bestandteile mit den R_F -Werten 0,4 und 0,79, ebenso wie das

aus der Permanganatoxydation von Dihydrogelsemin erhaltene Neutralstoffgemisch. Das IR-Spektrum (Kr 56) ist gleich dem Spektrum des Gemisches von N-Desmethyllactam und N-Methyllactam (Kr 69).

Der basische Anteil des Chromsäureoxydationsproduktes wird nach dem Alkalischemachen und Ausschütteln mit Chloroform mit Essigester übergossen. Nach wenigen Minuten scheiden sich sternförmig angeordnete Nadeln aus. Die Ausbeute beträgt 9 mg (15 %), bei weiteren Ansätzen 16,3 und 10 %. Zur Analyse wird aus Essigester zweimal umkristallisiert. Der Schmelzpunkt liegt bei 148-50 Grad (Schwefelsäure). Der Feigl-Test auf secundäre Amine ist negativ, auf tertiäre Amine positiv. Die Ottoreaktion ist ebenfalls positiv.

Im Dünnschichtchromatogramm trennt sich das Produkt in einen Hauptstoff vom R_F : 0,7 und zwei Nebenbestandteile, R_F : 0,3 und 0,8.

Verlust bei 60° HV: 8,3 %

Berechnet für 2 H₂O: 9,2 %

C₂₁ H₂₆ O₃ N₂ (354,42)

	Ber.:	C	71,16	H	7,39	OCH ₃	
(Kr 57)	Gef.:		71,07		7,26		Gef.: 0,69 %

In einem weiteren Ansatz werden 720 mg Dihydrogelsemin wie beschrieben mit Azodicarbonsäureester umgesetzt, mit Salzsäure gekocht, mit Natronlauge und Chloroform ausgeschüttelt, dann jedoch nicht mit Methanol veräthert, sondern in absolutem Äther mehrere Stunden stehen gelassen, der Äther im Vakuum zur Trockne gebracht, dann erneut mit einigen Tropfen abs. Äther verrieben und das nun schwach gelbe Lösungsmittel vom Rückstand abgegossen. Die Ausbeute an Rohprodukt (Rückstand) beträgt 150 mg (21 %). Der Stoff wandert im Pherogramm nicht (p_H 6,5), die Zone löscht nach dem Besprühen mit Fluorescein im UV-Licht. Das schwach gelbe Harz wird in Benzol gelöst und über Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Mit Benzol werden 16 mg eines gelben, nicht kristallinen Stoffes eluiert (2,2 %). Die Otto-reaktion ist positiv, ebenfalls ein Test auf tertiäre Amine. Im Dünnschichtchromatogramm ist die Substanz fast vollkommen einheitlich, R_F -Wert 0,8 (Kr 58 c).

Der Schmelzpunkt liegt bei 142-45 Grad (Schwefelsäure).
Die Aluminiumoxydsäule wird weiter mit Äther ausgewaschen.
Beim Eindampfen kristallisiert bereits ein farbloser Stoff aus.
Auch bei diesem Stoff ist ein Test auf tertiäre Amine positiv,
im Dünnschichtchromatogramm besitzt er ebenfalls den R_F : 0,8.
Der Schmelzpunkt liegt bei 109-12 Grad (Schwefelsäure).

Verlust bei 60° HV : 5,0 %, 6,2 %

(Kr 58 b) Gef.: C 45,56 % H 6,42 N 14,98

Unter Berücksichtigung von 0,52, bzw. 2,5 % Rückstand.

Permanganatoxydation von Gelsemin

1 g Gelsemin (+ 1 Aceton) in wenig Aceton gelöst wird mit 2,1 g feingepulvertem Kaliumpermanganat, gelöst in 900 ccm Aceton, bei -15 Grad 24 Stunden stehen gelassen, dann noch 4 Tage bei +4 Grad. Die vom Braunstein befreite Acetonlösung läßt man dann noch 8 Tage bei 20 Grad stehen.

Der Mangandioxydschlamm wird mit schwefliger Säure gerade gelöst und mit Chloroform ausgeschüttelt. Es werden dabei 180 mg vom Chloroform aufgenommen. Die schwefelsaure Lösung wird mit 2 n Natronlauge, dann mit Natriumacetat und zum Schluß Natriumhydrogencarbonat stufenweise bis p_H 8 gebracht und jeweils ausgeschüttelt. Insgesamt werden noch 60 mg eluiert, zusammen also 240 mg.

Im Dünnschichtchromatogramm trennt sich das Eluat in 3 Stoffe, und zwar sowohl das aus der sauren, wie auch das aus der schwach alkalischen Lösung (Kieselgel, Chloroform-Ameisensäure, 30:1). Wenn man jene 240 mg an einer Kieselsäuresäule (+ Celite) mit Chloroform und Ameisensäure chromatographiert, wird nur ein Stoff eluiert, die Verunreinigungen und die in geringerer Menge vorhandenen beiden anderen Bestandteile bleiben hängen. Das Eluat ist im Dünnschichtchromatogramm auf Zellulose (Methanol, Äther, Wasser) einheitlich, mit Chloroform-Ameisensäure trennt es sich jedoch in 5-6 Flecke. Im Pherogramm ist neben einigen kleineren Säurezonen vor allem eine Neutralstoffzone vorhanden.

Mit Chloroform-Eisessig (1:3) kann man auf Kieselsäure ebenfalls trennen, jedoch ist das Ergebnis nicht ermutigender. An desakti-

viertem basischen (Brockmann) und desaktiviertem neutralen und sauren Aluminiumoxyd (Woelm) bleiben die Stoffe vollkommen hängen. Man kann sie mit Chloroform-Eisessig wieder auflösen und den Rückstand durch Auskochen mit Chloroform von mitgelöstem Aluminiumoxyd trennen. An Zellulose (Ederol) ist ebenfalls keine Trennung zu erzielen, da das Gemisch sich dann wie ein einheitlicher Stoff verhält.

Die Acetonlösung aus der Permanganatoxydation von Gelsemin (zur Zeit der Isolierung des Mangandioxydschlammes noch violett) ist nach 8 Tagen farblos geworden. Sie wird im Vakuum zur Trockne gebracht und der organische Bestandteil durch Auskochen mit Methanol von wenig Braunstein getrennt. Die erhaltenen 100 mg sind gelbgefärbt, sie bestehen aus einem Haupt- und 2 Nebenprodukten.

Wenn man über Zellulose in Chloroform chromatographiert, erscheint der Stoff einheitlich, er bleibt jedoch gelb und amorph. Die pK' -Bestimmung ergibt, daß es sich um eine Aminosäure handelt: pK' 5,5 und 8,2.

Bromierungsprodukte aus der Permanganatoxydation von Gelsemin

Sämtliche Bromierungsprodukte wurden von S. Rosenberger hergestellt: "2 g Gelsemin (+ 1 Aceton) wurden mit Kaliumpermanganat bei -15 Grad, wie beschrieben, oxydiert. Der Braunsteinschlamm wurde von der Acetonlösung abfiltriert und mehrmals mit wenig Aceton gewaschen. Durch Behandeln mit der gerade notwendigen Menge wäßriger schwefliger Säure wurde das Mangandioxydhydrat gelöst. Ein geringer Überschuß SO_2 wurde durch kurzzeitiges Aufkochen im Vakuum entfernt und die gebildete freie Schwefelsäure mit 2 n Natronlauge bis pH 6 abgestumpft. Nach Einengen der wäßrigen Lösung auf etwa 120 ccm i. Vak. wurde dieselbe auf 0 Grad abgekühlt und unter Umschwenken tropfenweise mit soviel gesättigtem Bromwasser von 15 Grad versetzt, bis kein weiterer Niederschlag mehr entstand und eine positive KJ-Stärkereaktion auftrat. Durchschnittlich werden im vorliegenden Ansatz hierfür 27-35 ccm 3,5-prozentige wäßrige Bromlösung benötigt. Das Reaktionsgemisch blieb nach beendeter Bromierung noch mehrere Stunden bei 20 Grad stehen. Hierauf wurde das

überschüssige Brom mit der notwendigen Menge wäßriger schwefliger Säure bis zum Verschwinden der KJ-Stärkereaktion entfernt. Danach blieb ein mikrokristalliner farbloser Bodenkörper zurück, der nach mehrstündigem Stehenlassen in Eis abgesaugt und mit Eiswasser gegen Kongorotpapier annähernd neutral gewaschen wurde. Nach Trocknen an der Luft betrug die Ausbeute: 1,6 g. In weiteren, analog bearbeiteten Ansätzen wurden an saurem, bromierten Rohprodukt erhalten: 0,82 g aus 1,0 g, 1,65 g aus 2,0 g, 2,4 aus 3,0 g, und 2,5 g aus 3,0 g Gelsemin-Acetonverbindung." (Entnommen aus S. Rosenberger, Diplomarbeit, 1960, Frankfurt (Main).)

Das Rohprodukt bildet kein Perchlorat, kein Jodid, kein Pikrat, mit Kalignost gibt es eine voluminöse, weiße Fällung, wenn man zu der in heißem Wasser gelösten Säure eine Kalignostlösung in Wasser gibt. Diese Fällung wird nach etwa 5 Stunden mikrokristallin. Die Säure ist stärker sauer als Essigsäure, in 2 n Natronlauge löst sie sich nicht ganz. Nach dem Pherogramm (p_H 6,5) besteht das Produkt aus einem an der Auftragstelle liegenden bleibenden und einem zur Anode wandernden Stoff. Zur Trennung wird die in Chloroform recht schwer lösliche Substanz in Methanol angelöst und mit Natriumbicarbonat und Chloroform ausgeschüttelt. Der Neutralstoff wird nach dem Abdampfen des Chloroforms in Essigester gelöst. Beim langsamen Eindunsten fällt der Stoff aus, es zeigen sich Ansätze zur Kristallisation. Die Ausbeuten sind sehr verschieden, höchste Ausbeute: 22 %, geringste: 5,8 %.

Wegen Substanzmangel wird als Rohprodukt analysiert.

Verlust bei 80° Hochvakuum: 3,75 %

Gefunden (Kr 68): C 50,58 % H 4,61 % 0,73 % Rückstand

Die Hydrogencarbonathaltige Lösung wird mit 1/2 n Schwefelsäure schwach angesäuert und die "Bromcarbonsäure" mit viel Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Chloroforms wird in Essigester gelöst. Beim Eindunsten des Essigesters an der Luft zeigen sich Ansätze zur Kristallisation. Die Ausbeute beträgt 51 % (250 mg). Die Ottoreaktion mit Bichromat und Schwefelsäure ist sowohl bei der Säure, wie auch beim Neutralstoff positiv (rot-

violett), ein Test auf secundäre Amine bei beiden negativ. Die Säure wandert im Pherogramm (p_H 1,9) nur sehr langsam. Verhalten im Dünnschichtchromatogramm: Auf Kieselgel wandert sie mit basischen, polaren und unpolaren Laufmitteln nicht. Auf Kieselgur erzeugt sie mit Methanol ein langes Band, in dem man 3-4 Hauptzonen erkennen kann. Auf Aluminiumoxyd, sauer und basisch bleibt sie an der Auftragstelle liegen.

Die Säuretitration des Rohprodukts (S. Rosenberger) ergab ein Äquivalentgewicht von 648.

Molgewicht der aus Essigester umgelösten Säure in Methanol (Osmometer): 395, in Chloroform: 740.

Analyse der Rohsäure:

Verlust bei 100° HV : 8,35 %, 8,85 %.

Gef.: C 51,04 % H 4,74 % Br 18,12 % S 0,07 %

Analyse der dreimal aus Essigester umgelösten Säure:

Verlust bei 110° HV : 4,6 %, 5,3 %, 5,04, 5,87 %

Berechnet für 1 Wasser: 3,84 %

$C_{18} H_{17} O_5 N_2 Br$ (421,21)

Ber.: C 51,35 H 4,07 N 6,65 Br 18,98

(67 a) Gef.: 51,85 4,35 6,24 16,66 (12,97%)

N-CH₃ : 0,48 %

Methylester der Bromcarbonsäure

Die umkristallisierte Bromcarbonsäure wird in Methanol gelöst und mit einem starken Überschuß einer 1 m ätherischen Diazomethanolösung versetzt. Nach 24 Stunden bei Zimmertemperatur ist die Lösung nur noch schwach gelblich. Sie wird im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Methylester kristallisiert nicht mit den üblichen Lösungsmitteln. Von einer sehr geringen Menge Säure wird durch Ausschütteln in 2 n alkalischer Lösung mit Chloroform getrennt.

Kein Verlust bei 100° HV

Methoxylbestimmung: Berechnet für 1 CH₃O : 6,58 %.

(Kr 91) Gef.: 8,38 %

Es wird in Methylenchlorid gelöst und über desaktiviertes neutrales Aluminiumoxyd (Woelm) filtriert. Das Eluat zeigt aus Methanol Ansätze zur Kristallisation (Quadern?).

Molgewicht in Chloroform (Osmometer) : 443

Verhalten im Dünnschichtchromatogramm:

Auf Kieselgel: Keine Wanderung mit verschiedenen Laufmitteln.

Saures Aluminiumoxyd mit Chloroform : 3 Stoffe

Zellulose mit Methanol: Breites Band von der Front bis zur Auftragsstelle, mit Aceton und Chloroform: 3-4 Stoffe, mit Äther: Keine Wanderung.

Veresterung mit methanolischer Salzsäure

Umkristallisierte Bromcarbonsäure wird in einer methanolischen Salzsäurelösung (Gewichtszunahme von 20 %, dest. Methanol) gelöst und drei Tage verschlossen bei 20 Grad stehen gelassen. Nach dem Pherogramm hat sich außer einem Neutralstoff eine Base gebildet. Beim Titrieren mit Salzsäure zeigt der Stoff pK'-Werte von 3,9 und 8,5.

Verhalten im Dünnschichtchromatogramm:

Auf saurem Aluminiumoxyd mit Methanol erscheint der Ester als einheitlicher Stoff, auf basischem Aluminiumoxyd mit Chloroform trennt er sich in zwei Bestandteile, ebenso auf Kieselgel mit Chloroform-Diäthylamin, mit Aceton, Äther, Chloroform auf Zellulose.

Umsetzung der Bromcarbonsäure mit Salzsäure

20 mg umkristallisierte Bromcarbonsäure werden mit konzentrierter Salzsäure 8 Stunden unter Rückfluß in Stickstoffatmosphäre gekocht; dann wird im Vakuum zur Trockne gebracht, Nach dem Pherogramm (p_H 6,5) ist neben Ausgangssäure ein Neutralstoff entstanden. Es wird mit 2 n Natronlauge und Chloroform ausgeschüttelt. Die Säure kann nur zu sehr geringem Teil wieder gewonnen werden, da sie recht schwer in Chloroform löslich ist. Die Ausbeute an Neutralstoff beträgt 6 mg (30 %), bei weiteren Ansätzen 37 % und 28 %.

Der Neutralstoff wird in Chloroform gelöst und über neutrales desaktiviertes Aluminiumoxyd chromatographiert. Ein kristallines Produkt kann jedoch nicht erhalten werden. Eine Probe auf sekundäre Amine (Feigl) ist nicht eindeutig.

Verhalten im Dünnschichtchromatogramm:

Auf saurem Aluminiumoxyd in Methanol: 2 Stoffe

basisches Aluminiumoxyd in Chloroform: 2 Stoffe

Kieselgel: Keine Wanderung

Zellulose: Mit Methanol ein breites Band von der Auftragsstelle bis zur Front. In Aceton, Chloroform, Äther keine Wanderung.

PK' (beim Titrieren mit n/10 Salzsäure): 5,5 und 8,3.

Umsetzung der Bromcarbonsäure mit Bromwasserstoffsäure

Bromcarbonsäure wird in Stickstoffatmosphäre 4 Stunden unter Rückfluß mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure gekocht, dann im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand ist intensiv rotviolett. Mit Chloroform kann in saurer und alkalischer Lösung nur wenig von dem Farbstoff ausgeschüttelt werden. Der Farbstoff ist gut wasserlöslich. Er wandert im Pherogramm bei p_H 1,9 zur Kathode, bei p_H 6,5 bleibt er an der Auftragsstelle liegen. Ein Versuch, die rote Zone zu eluieren, ist erfolglos, da sich der Stoff offenbar dabei verändert. Neben dem Farbstoff ist noch ein großer Teil eines braunen, in Wasser unlöslichen Stoffes entstanden. Der rote Farbstoff wird mit Schwefliger Säure sofort entfärbt. Wenn man alkalisch macht, wird er braun, beim Ansäuern wird nur ein Teil wieder rot, ein Teil fällt braunflockig aus. Diese braunen Flocken wandern im Pherogramm nicht.

Decarboxylierung der Bromcarbonsäure

1. Erhitzen im Vakuum

Die Rohbromcarbonsäure wird im Vakuum bei 0,08 mm Hg bis 315 Grad erhitzt. Außer einer leichten Dunkelfärbung ist keine Veränderung zu bemerken. Nach dem Pherogramm sind nur Spuren mehrerer basischer Stoffe entstanden.

10 mg Bromcarbonsäure werden in Methanol-Wasser (1:1) heiß gelöst und mit Calciumhydroxyd (kalt gesättigte wäßrige Lösung) versetzt, heiß filtriert, im Vakuum zur Trockne gebracht und im Vakuum bei $5 \cdot 10^{-3}$ mm Hg bis 300 Grad erhitzt. Das Produkt wird braun, ein definierter Stoff kann nicht isoliert werden.

2. Curtiuscher Abbau

Umkristallisierte Bromcarbonsäure wird mit Diazomethan verestert. Der Ester wandert im Pherogramm (6,5) nicht, nach der Analyse ist jedoch Veresterung eingetreten. 42 mg des gelblichen Harzes werden in 3 ccm Hydrazinhydrat 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Es löst sich erst beim Sieden. Dann wird im Vakuum zur Trockne gebracht, in 1 n Salzsäure gelöst und unter Eiskühlung mit festem Natriumnitrit versetzt. Nachdem die Schaumbildung aufgehört hat, wird abgesaugt. Der braune Rückstand wird 3 Stunden in absolutem Äthylalkohol gekocht. Das erwartete Urethan wird mit einer Lösung von 200 mg Ätznatron in 2 ccm Methanol 1 Stunde im Wasserbad gekocht. Danach wandert der Stoff im Pherogramm nicht. Deswegen wird nochmals mit konzentrierter Salzsäure 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Pherogramm ist eine geringe Menge eines basischen Stoffes entstanden, der größte Teil wandert jedoch nicht.

Anhang

- 1) Mehrere Analysen wurden nach der Methode von Dr. habil. Walisch, Universität Saarbrücken, durchgeführt. Bei dieser Methode wird die Substanz in einem üblichen Verbrennungsrohr verbrannt, die entstehenden Gase nach Art einer Gaschromatographie getrennt und die Wärmeleitfähigkeit der einzelnen Bestandteile festgestellt. Die Einwaagen betragen 0,5-0,6 mg. Die Genauigkeit der in einem Arbeitsgang bestimmten C, H und N Werte beträgt bei einer Einfachbestimmung:

$$C = \pm 0,3 \% \quad H = \pm 0,1 \% \quad N = \pm 0,8 \%$$

Bei Doppelbestimmungen erniedrigen sich die Fehler beträchtlich. Unsere Analysensubstanzen wurden auf folgende Weise vorbereitet:

Sie wurden über P_2O_5 bei 2-3 mm Hg getrocknet. (Die Temperaturen und die Trocknungszeiten sind bei den einzelnen Substanzen angegeben.) Danach wurden sie über P_2O_5 bei Zimmertemperatur, 2-3 mm Hg, 12 Stunden aufbewahrt, danach bei Normaldruck und Zimmertemperatur 5-8 Stunden über $CaCl_2$. Ein Teil der Substanzen wurde nicht vorgetrocknet.

- 2) Eine andere Analysennummer bedeutet eine andere Charge, auch wenn sich nur die Buchstaben ändern, z. B. Kr 73 a und 73 b.
- 3) Die Molgewichtsbestimmungen wurden mit einem Apparat der Fa.

Mechrolab inc.

Mountain View Calif.

durchgeführt. Der Apparat trägt die Bezeichnung:

Vapor pressure

Osmometer

Model 301 A

Man stellt zuerst eine Eichkurve für das zu verwendende Lösungsmittel auf. Als Eichsubstanz wurde Strychnin und Chinin verwendet. Die Substanz wird gelöst und ein Tropfen auf ein Thermoelement aufgetragen. Auf ein zweites Element wird ein Tropfen reines Lösungsmittel aufgetropft. Beim Verdampfen des Lösungsmittels bildet sich eine Temperaturdifferenz, die mit

Hilfe der Eichkurve eine Berechnung des Molgewichts gestattet.

- 4) Die Schmelzpunkte wurden z. T. in einem Schmelzblock nach Lindström, z. T. mit einem Monoskop der Fa. Bock genommen, wobei am Monoskop der Schmelzvorgang mit einem Mikroskop beobachtet wird.
- 5) Die UV-Spektren wurden mit einem DK 1 der Fa. Beckmann aufgenommen. Die optische Drehung wurde an einem lichtelektrischen Polarimeter der Fa. Zeiß gemessen.
- 6) Die Dünnschichtchromatographie ergibt ebenso wie die Papierchromatographie nur denn reproduzierbare R_F -Werte, wenn die Lösungsmittelgemische stets frisch hergestellt werden, die Zusammensetzung sehr sorgfältig eingehalten wird, die Temperatur und die Schichtdicke auf den Glasplatten und die Auftragsmenge gleich sind. Sämtliche Forderungen sind praktisch nie gleichzeitig erfüllt. Deswegen sind die angegebenen R_F -Werte auch keine Konstanten. Sie wurden vor allem der besseren Verständigung wegen eingeführt. Sie besitzen nur dann einen Wert, wenn die zu vergleichenden Substanzen gleichzeitig aufgetragen werden.

Wenn nichts anderes erwähnt wurde, benutzten wir Kieselgel G als Trägersubstanz und Chloroform (DAB) -Diäthylamin (9:1) als Laufmittel.

Zusammenstellung der verwendeten Lösungsmittel und Absorbentien:

Aluminiumoxyd G	Fa. Merck
Kieselgel G	Fa. Merck
Kieselgur G	Fa. Merck
Zellulose - Ederol der	Fa. Binzer unter Zusatz von 10 % Gips.
Aluminiumoxyd - neutral	Fa. Woelm, unter Zusatz von 10 % Gips.
Aluminiumoxyd - sauer	Fa. Woelm, unter Zusatz von 10 % Gips.
Chloroform (DAB)	

Chloroform-Benzol 3:1

Chloroform-Diäthylamin 9:1

Chloroform-Ameisensäure in verschiedenen Mischungsverhältnissen

Chloroform-Eisessig, dgl.

Chloroform-Dimethylformamid

Benzol

Methylacetat

Essigester

Methanol

n-Propanol

Nitromethan

- 7) Zur Säulenchromatographie wurde Aluminiumoxyd nach Brockmann, Aluminiumoxyd neutral nach Woelm, Zellulose-Ederol der Fa. Binzer verwendet.

Das Aluminiumoxyd wurde in Analogie zur Dünnschichtchromatographie, durch Schütteln mit viel Wasser deaktiviert, mit Aceton übergossen, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Zur Papierelektrophorese benutzten wir Papier der Fa. Schleicher & Schüll, Nr. 2043 a, wir arbeiteten mit einer Hochspannungselektrophorese nach Wieland-Pfleiderer.

Für präparative Trennungen benutzten wir das Papier Nr. 214 der Fa. Macherey, Nagel & Co.

- 8) pK' -Bestimmungen wurden mit einer Einstabmeßkette nach Ingold der Fa. SIS in Methylcellosolve durchgeführt. An einigen Stellen dieser Arbeit wurde statt Methylcellosolve nur Cellosolve geschrieben.

- 9) Nachtrag zum experimentellen Teil:

Perhydrierung des N-Desmethyllactams

50 mg des aus Essigester umkristallisierten N-Desmethyllactams (Verlust bei 110° Hochvakuum: 17,2 %, berechnet für 1 Essigester: 20,6 %) werden in 30 ccm Eisessig gelöst und in Gegenwart von 50 mg Platindioxyd bei 20° hydriert. (Der Eisessig wurde vorher 2 Stunden mit Chromtrioxyd unter Rückfluß gekocht und dann destilliert).

Die Wasserstoffaufnahme beträgt 18,8 ccm, vom Platindioxyd werden 10 ccm aufgenommen, die Substanz verbraucht also 8,8 ccm. Berechnet sind 9 ccm, das entspricht also einer Wasserstoffaufnahme von 2,9 Äquivalenten H_2 . Die Hydrierdauer beträgt 12 Stunden, nach 3 Stunden ist jedoch bereits der größte Teil des Wasserstoffs aufgenommen. Dann wird der Katalysator abfiltriert und der Eisessig im Vakuum verdampft. Der Rückstand zeigt jedoch noch eine positive Ottoreaktion, deshalb wird er erneut in Eisessig gelöst und mit 50 mg Platindioxyd 12 Stunden hydriert. Doch entspricht die Wasserstoffaufnahme (10 ccm) lediglich der für die Hydrierung des Platindioxyds berechneten Wasserstoffmenge. Die Ottoreaktion des nachhydrierten Produktes ist negativ, im Dünnschichtchromatogramm zeigt das hydrierte N-Desmethyllactam nur einen, nach dem Besprühen mit Fluorescein im UV-Licht intensiv gelb fluoreszierenden Fleck vom R_F 0,6. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 4 mg (10 %, bezogen auf von Kristalllösungsmittel freies N-Desmethyllactam). Der geringen Substanzmenge wegen konnte der Stoff nicht umkristallisiert werden. Er löst sich gut in Essigester, Methylacetat, sehr gut in Chloroform. In Methanol ist er in der Kälte etwas weniger gut löslich, beim langsamen Verdunsten des Lösungsmittels zeigen sich Ansätze zur Kristallisation, jedoch ist die Löslichkeit immer noch so groß, daß keine Mutterlauge abgossen werden kann. Aus Substanzmangel konnte das Hydrierungsprodukt nicht analysiert werden.

Literaturverzeichnis

1. F.M. Lovell,
R. Pepinsky,
A.J.C. Wilson: Tetrahydron Letters
(London), 1959, Nr. 4, 1
2. H. Conroy,
J.K. Chakrabarti: Tetrahydron Letters
(London), 1959, Nr. 4, 6
3. T.T. Chu,
T.Q. Chou: J. Amer. Soc. 62, 1955 (1940)
4. S. Rosenberger: Diplomarbeit,
Frankfurt (Main), 1960
5. A. Bertho: Ber. 94, 2738 (1961)
6. M. Koll: Dissertation,
Universität München, 1959
7. P. Karrer,
K. Bernauer,
H. Schmid: Helv. Chim. Acta 41, 27 (1958)
8. E. Schlittler,
H. Schwarz: Helv. Chim. Acta 33, 1463
(1950)
9. V. Prelog: Helv. Chim. Acta 31, 588
(1948)
10. Cl. Schöpf: Präparative Organische Chemie,
Teil III, Bd. 37, 117
Angewandte Chemie, 61, 32,
(1949)
11. F. Feigl: Tüpfelanalyse, Bd. II,
1960, S. 273
12. H. Leuchs,
K.D. Gundermann: Ber. 75, 172 (1942)
13. H. Bickel,
E. Giesebrecht,
J. Kebrle,
H. Schmidt,
P. Karrer: Helv. Chim. Acta 37, 553
(1954)
14. V. Prelog,
O. Häfliger: Helv. Chim. Acta 32, 1853
(1948)
15. G.F. Smith,
J.T. Wróbel: J. Chem. Soc. London
(1960) 792
16. R. Goutarel,
M.-M. Janot,
V. Prelog,
R.P.A. Sneeden,
W. Taylor: Helv. Chim. Acta 34,
(1951) 1139

17. A.R. Battersby,
S. Garrat:
H. Conroy,
P.H. Brook,
Y. Amiel:
Leonhard:
J. Chem. Soc. London,
(1959), 3518
Tetrahydron Letters, Nr. 11,7
J. Amer. Chem. Soc.
(1957), 5279
18. Th. Habgood,
L. Marion:
Canad. J. Chem. Soc. 33,
604 (1955)
19. M. Kates,
L. Marion:
Canad. J. Chem. Soc. 29,
37 (1951)
20. Th. Habgood,
L. Marion:
Canad. J. Chem. Soc. 32,
606 (1954)
21. F. Feigl:
Tüpfelanalyse, Bd. II,
1960, S. 158
22. Houben-Weil:
Bd. 11,2, S. 27-29, 1957
23. Houben-Weil:
Bd. 11,1, S. 648
24. W.J. Brehm:
Thesis, Harvard University
1948
P.J. Scheuer:
Thesis, Harvard University
1950
R.B. Woodward,
W.J. Brehm,
A.L. Nelson:
J. Amer. Chem. Soc. 69,
2250 (1947)
25. A.S. Bailey,
R. Robinson:
J. Chem. Soc. London
(1948) 703
26. W.S. Emerson:
J. Amer. Chem. Soc. 63,
2023 (1941)
27. J. v. Braun,
K. Weißbach:
B. 63, 489, 2018 (1930)
B. 64, 1864 (1931)
28. G. Jones,
T.S. Stevens:
J. Chem. Soc. London
(1953) 2344
29. W.G.C. Forsyth,
S.F. Marrian,
T.S. Stevens:
J. Chem. Soc. London
(1945), 579
C.W. Moore:
J. Chem. Soc. London,
99, (1911), 1231
30. Houben-Weil:
Bd. 8, S. 143
31. M. Kates,
L. Marion:
J. Amer. Chem. Soc.
72, 2308 (1950)
C. Marion,
D.A. Ramsay,
R.N. Jones:
J. Amer. Chem. Soc. 73
305 (1951)

32. L.J. Bellamy: Ultrarot-Spektrum und Chemische Konstitution, 1955, S. 168
33. Zusammenstellung der zur Deutung der Kernresonanzspektren verwendeten Literatur:
- H. Conroy: Advances in Organic Chemistry, Volume 2, p. 324
J.A. Pople, W.G. Schneider, H.J. Bernstein: High-resolution Nuclear Magnetic Resonance, Mc Graw-Hill, New York 1959, p. 266
Für die Deutung der IR-Spektren: L.J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 1955
34. H.K. Hall, jr. J. Amer. Chem. Soc. 80, 6428
R. Zbinden: (1958)
35. R. Mecke, jr., Ber. 89, 343 (1956)
R. Mecke, sen.:
36. Ch. Kump, Helv. Chim. Acta, 45,
H. Schmid: (1962) 1090
37. R. Adams, J. Amer. Chem. Soc., 64,
J.E. Mahan: 2588 (1942)
38. H.G. Boit: Ergebnisse der Alkaloid-Chemie,
1960, S. 899

L e b e n s l a u f

Am 11. 11. 1932 wurde ich, Georg Krusche, als Sohn des technischen Webereileiters Oskar Krusche und seiner Ehefrau Eugenie, geb. König, in Pabianice bei Lodz in Polen geboren. Infolge der politischen Wirren der Jahre 1938/39 flüchteten wir nach Zittau (Sachsen). 1940 kehrten wir nach Pabianice zurück. Ich besuchte dort zuerst die Volksschule und dann die Oberschule bis 1944.

Im Zuge der im Herbst 1944 begonnenen Räumung der Ostgebiete gelangten wir über mehrere Zwischenstationen nach Erfurt in Thüringen.

In Erfurt besuchte ich die Heinrich-Mann-Oberschule, an der ich im Juni 1951 das Abitur ablegte. Bis November 1951 war ich an einer Erfurter Schule als Neulehrer für Naturwissenschaften tätig, anschließend studierte ich an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena Chemie.

Im März 1953 kam ich nach Frankfurt am Main. An der Johann Wolfgang Goethe-Universität studierte ich zuerst ein Semester Mineralogie. Im November 1953 wurde ich zum Chemiestudium zugelassen, mußte jedoch noch zwei Semester auf einen Arbeitsplatz warten.

Das Vordiplom legte ich im Mai 1957 ab, das Hauptexamen für Diplomchemiker im Mai 1959. In meiner im August 1960 abgeschlossenen Diplomarbeit befaßte ich mich unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Dr. H.-J. Teuber mit der Strukturaufklärung von Brucinderivaten. Meine Dissertation über die Strukturaufklärung von Gelseminderivaten beendete ich im Juli 1962.

